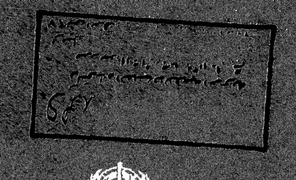
المعالجة الكيميائية للبُرَداء (الملاريا)

الطبعة الثانية المنقحة



منظمة الصحة العالمية
الإقليم شرق البحر المتوسط

١٩٨٨

صدرت الطبعة العربية عن المكتب الإقليمي لشرق البحر المتوسط بالتعاون مع برنامج الخليج العربي لدعم منظمات الأمم المتحدة الإنمائية .

اهداءات ١٩٩٦

د/ محمد محمد الجوادي

مدرس القلب بطب الزقازيق

المعالجة الكيميائية للبُرَداء (الملاريا)

الطبعة الثانية المنقحة

ل.ج. بروس ــ شــوات (المحرر)
أستاذ فخري الصحة المدارية بجامعة لندن
والمدير السابق لمعهد روس التابع لمدرسة
لندن لصحة وطب المناطق المدارية ، لندن ، انكلترا

ر.هـ. بلاك
أستاذ طب المناطق المدارية
بمعهد الكومنولث للصحة ،
جامعة سدني
سـدني ، استراليا

كريغ ج. كانفيلـد
مدير قسم العلاج التجريبي ،
معهد والتر ريد العسكري للبحوث ،
واشـنطن
الولايات المتحدة الأمريكية

د.ف. كلايـد
كبير المستشارين الإقليميين
للبرداء بالمكتب الإقليمي
لمنظمة الصحة العالمية
بجنوب شرق آسـيا ،
نيـودلهي ، الهـند

و. بيتـرز
أستاذ علم الحيوانات الأوالي
بمدرسة لندن لصحة وطب المناطق المدارية،
لندن ، انكلترا ، والأستاذ السابق لعلم
الطفيليات بمدرسة ليفربول لطب
المناطق المدارية ، ليفربول ، انكلترا

و.هـ. فيرنزدورفـر
رئيس وحدة البحوث والتحريات الفنية التابعة
لبرنامج العمل الخاص بالبرداء
بمنظمة الصحة العالمية
جنيف ، سـويسـرا

صدرت الطبعة الاصلية عن
المقر الرئيسي لمنظمة الصحة
العالمية ، جنيف ، ١٩٨٦



صدرت الطبعة العربية عن المكتب
الإقليمي لشرق البحر المتوسط،
الاسكندرية ، ١٩٨٨

الطبعة الأولى ١٩٥٥
الطبعة الثانية ١٩٨١
الطبعة الثانية المنقحة ١٩٨٦
الطبعة العربية ١٩٨٨

ISBN 92 - 9021 - 033 - 8

إن التسميات المستخدمة ، وطريقة عرض المواد الواردة بهذه الوثيقة ، لا تعبر إطلاقاً عن رأي مدير عام منظمة الصحة العالمية فيما يتعلق بالوضع القانوني لأي بلد ، أو إقليم ، أو لسلطات أي منها ، أو بشأن تحديد حدودها أو تخومها.

كما أن ذكر شركات أو منتجات تجارية معينة لا يعني أنها معتمدة أو موصى بها من قبل منظمة الصحة العالمية ، تفضيلاً لها على سواها مما يماثلها ولم يرد ذكره. وفيما عدا الخطأ والسهو تميز أسماء المنتجات المسجلة الملكية بوضع خط تحتها.

المحتوى

الصفحة

المحتوى

الصفحة

المحتوى

الصفحة

تقديم

أوصت لجنة خبراء البُرَداء (الملاريا) التابعة لمنظمة الصحة العالمية في دورتها الرابعة التي عقدت في كمبالا بأوغندا في كانون الأول/ ديسمبر ١٩٥٠ بتلخيص المعلومات المتعلقة بخصائص الأدوية المضادة للبرداء ، وذلك لكي ينتفع بها العاملون في مهنة الطب. وبناء على ذلك تمّ تعيين لجنة صياغة للقيام بهذه المهمة ، تكوّنت من السير غوردون كوفيل (رئيسا) والدكتور ج. روبرت كواتني ، والدكتور جون و.فيلد ، والمقدم جازوانت سينغ. وقد قام أعضاء لجنة الصياغة بإعداد كتاب تمت مراجعته بالتشاور مع عدد من الخبراء في هذا المجال ، ونُشِر في دراسة لمنظمة الصحة العالمية تحت عنوان **المعالجة الكيميائية للبرداء (الملاريا) (١٩٥٥)**.

ومنذ نَشْر هذه الدراسة زادت المطبوعات العلمية حول هذا الموضوع من ناحيتي الكَمّ والكَيْف. وقد قامت منظمة الصحة العالمية نفسها بنشر تقارير المجموعات العلمية للمعالجة الكيميائية للبرداء ومقاومة المُتَصَوِّرات **Plasmodia** للأدوية المضادة للبرداء ، وذلك في سلسلة تقاريرها الفنية. ومع ذلك فإن المعلومات الحديثة مُتَنَاثِرة على نطاق واسع في المطبوعات الخاصة بهذا الموضوع ، وهناك حاجة إلى جَمْعِها معا لكي يستخدمها كل من يشترك على أي نحو في مكافحة البرداء. وجدير بالذكر أيضا أن التقدم العلمي الهام الذي تحقق خلال الأعوام العشرين الماضية يتعلق بمعرفة آثار الأدوية الموجودة فعلا ، أكثر مما يتعلق بإنتاج أدوية جديدة. ولقد أظهرت البحوث التي اشتملت على اختبار وفحص أكثر من ٢٥٠ ٠٠٠ مركب أن أربعة مركبات أو خمسة فقط تنطوي على مفعول علاجي يكفي لتبرير إجراء اختبارات سريرية (اكلينيكية) وحقلية. ويتضمن هذا الكتاب الملاحظات الخاصة بهذه المركبات.

وتُعتبر المعالجة الكيميائية ذات أهمية عظيمة وذلك منذ المحاولات الأولى لمكافحة البرداء. ومع ذلك فإن إنتاج مبيدات حشرية ثُمَالِيَّة (متبقية) قد حَجَب إلى حدٍ ما دَوْرَ الأدوية المضادة للبرداء ، خصوصاً في أواخر الخمسينات والستينات من هذا القرن. ومع انْبِعَاث البرداء من جديد بشكل مثير في عديد من البلدان وزيادة مقاومة الناقلات للمبيدات الحشرية ، فإن الأدوية المضادة للبرداء استردت أهميتها من جديد ، وذلك رغم مقاومة بعض ذَرَاري المُتَصَوِّرة المنجلية **P. Falciparum** لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين ، وخصوصاً في

جنوب شرق آسيا ، وأمريكا الجنوبية ؛ وللبيريميتامين والبروغوانيل في أفريقيا. وتمثل هذه المقاومة مبرراً إضافياً لتُجْمع في هذا الكتاب معلومات عن جميع الأدوية المُتَاحَة ، واستعمالها (سواء بمفردها أو مع غيرها) وجرعاتها وأشكالها ونظم استعمالها في مختلف الأغراض (سواء للوقاية أو الكَبْت أو العلاج الجذري) وكذلك سُمِّيتها أو آثارها المؤذية. ومن شأن هذا الكتاب الحديث أن يساعد الأطباء على اختيار الأنسَب من مضادات البرداء ، إما للاستعمال العام أو لعلاج الحالات الفردية.

وفي الوقت الذي تنظر فيه الحكومات المختلفة في إنشاء نظام للرعاية الصحية الأولية[1] كأساس لإنجاز المهام الأساسية لبلوغ هدف تحقيق الصحة للجميع بحلول سنة ألفين ، فإن هذا الكتاب يمثل إسهاماً مهماً من جانب منظمة الصحة العالمية. كما أنه ينطوي على أهمية خاصة بالنسبة للبلدان الأفريقية الواقعة جنوب الصحراء ، حيث لا يمكن تنفيذ برامج منظمة لمكافحة البُرَداء على نطاق واسع ، وحيث تمثل مضادات البُرَداء من الناحية العملية الوسيلة الوحيدة الفعالة للوقاية من المرض وتخفْض الوَفيات الناجمة عنه. والحقيقة أن مثل هذه الأدوية ، إذا ما تيسرت بسهولة ، لسكان المناطق الريفية في أفريقيا ، فسوف تقلّل جداً من عدد الوفيات الناجمة عن البُرَداء والتي تقدّر بنحو مليون وفاة سنوياً بين الأطفال دون الخامسة من العمر.

وأود أن أغتنم هذه المناسبة لأعْرِب عن شكري للمحرر والمؤلّفين الذين خصصوا الكثير من وقتهم لإعداد هذا الكتاب.

الدكتور هافدان ماهلر

المدير العام لمنظمة الصحة العالمية

---

(١) منظمة الصحة العالمية/ اليونيسف (١٩٧٨) الرعاية الصحية الأولية. تقرير المؤتمر الدولي للرعاية الصحية الأولية ، ألما آتا ، الاتحاد السوفيتي ، ١٦ ــ ٢٠ أيلول/سبتمبر ١٩٧٨. جنيف ، منظمة الصحة العالمية.

الطبعة الثانية المنقّحة ، ١٩٨٦

تطــورات
المعالجة الكيميائية للبرداء (الملاريا) : ١٩٨١ ــ ١٩٨٦

منذ نشر الطبعة الثانية من هذا الكتاب في عام ١٩٨١ ، حدث عدد من التطورات في المعالجة الكيميائية للبُرداء (الملاريا) ، وقد استعرضت مجموعة علمية للمعالجة الكيميائية للبرداء هذه التطورات في جنيف في أيلول / سبتمبر ١٩٨٣. وأكد تقرير هذه المجموعة(١) التأثير الخطير لمقاومة المتصورة المنجلية Plasmodium falciparum للأدوية وزيادة انتشارها ، خاصة في أفريقيا جنوب الصحراء. ويشتمل التقرير ، بشكل مفصل ، على النتائج التي تم الحصول عليها باستعمال المفـلوكين وتوليفة combination المفـلوكين والسلفادكسين والبيريميتامين. وقد تم حديثاً تسجيل كلٍ من المفـلوكين بمفرده وتوليفته ، وسوف تتوفر قريباً هذه التوليفة لعلاج البرداء المتعدّدة المقاومة multiresistant. وقد عنيت هذه المجموعة العلمية بالحفاظ على نجاعة efficacy الأدوية المضادة للبُرداء ، وقدمت توصيات بشأن استخدامها عمليا. وحيث أنه لا يمكن تجنب ظهور المقاومة للمركبات المضادة للبرداء إلى الأبد ، فسوف تكون هناك حاجة دائمة إلى أدوية جديدة. ومركبات الفينانترين ميتانول والبيريدين ميتانول من المركبات المرشحة لذلك ، وهي في مرحلة متقدمة من التطوير وتبشر بخير كثير. وقد يصبح الأرتميزينين artemisinine (كينغ هاوسو qinghaosu) وبعض مشتقاته من الأدوية النافعة في المعالجة العاجلة لبُرداء المتصورة المنجلية الوخيمة. كما أن هناك مركبات جديرة بالتطوير قبل السريري والسريري. غير أن هذه الإستقصاءات ، وكذا البحث عن أدوية مرشحة جديدة وقواعد مبتكرة للمعالجة الكيميائية للبُرداء سوف تعتمد بشكل كبير على مدى كثافة البحث في المستقبل.

وقد اتّخذت المعالجة الكيميائية للبرداء في السنوات الأخيرة دوراً رئيسياً في مجال الرعاية الصحية الأولية ، وفي الاستجابة للأهداف الأساسية لمنع الوفيات والحد من المراضة والمعاناة من البرداء. وقد مكّنت مضادات البرداء من مواصلة تحقيق هذه الأهداف في مناطق لا

---

(١) سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٧١١ ، ١٩٨٤ (التقدم فى المعالجة الكيميائية للبرداء (الملاريا) : تقرير مجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية).

يمكن فيها تطبيق التدابير الأخرى المضادة للبرداء لأسباب تقنية ، أو عملية ، أو مالية. ومن ثم ، فإنه من الأهمية بمكان وضع أسس رشيدة لاستعمال الأدوية المضادة للبرداء وذلك فى سبيل المحافظة على نَجَاعتها.

والأجزاء التالية توجز التطورات التي طرأت على المعالجة الكيميائية للبُرَداء منذ نشر الطبعة الثانية من «المعالجة الكيميائية للبُرَداء». وقد استلزمت هذه التطورات إدخال عدد من التغييرات فى الفصول الرئيسية للكتاب.

مقاومة المتصورة المنجلية للأدوية

أظهرت مقاومة المتصورة المنجلية P. falciparum للكلوروكين في شرق آسيا واقيانوسيا مزيداً من الترسخ وانتشاراً كبيراً جهة الغرب. فأصبحت إندونيسيا بأكملها ، بل وعملياً جميع مناطق الهند الموبوءة بالمتصورة المنجلية ، متأثرة الآن بمقاومة الكلوروكين ، التي تم أيضاً الإبلاغ عنها من إحدى البؤر في شمال باكستان. وفي أمريكا الجنوبية ، استمر الوضع دون تغير إلى حد كبير فيما يتعلق بالتوزّع الجغرافي للمتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ، ولكن هناك زيادة عامة في درجة المقاومة.

وقد حدثت تغيرات كبيرة تنذر بالخطر في أفريقيا جنوبيِّ الصحراء وفي الجزر الواقعة على مبعدة من الساحل الشرقي. وتم الإبلاغ عن المتصورة المنجلية P. falciparum المقاومة للكلوروكين في ١٤ دولة أفريقية ، هى أنغولا ، وبوروندي ، وجمهورية أفريقيا الوسطى ، وجزر القمر ، والغابون ، وكينيا ، ومدغشقر ، وملاوي ، وناميبيا ، والسودان ، وأوغندا ، وجمهورية تنزانيا المتحدة ، وزائير ، وزامبيا. وفي حين أن الكلوروكين مازال نافعاً جداً في علاج البرداء المنجلية بالنسبة لمعظم الأشخاص ذوي المناعة الجزئية ، فقد لوحظ حدوث عدد كبير من الإستجابات بدرجة مقاومة م٢ (RII) وحتى م٣ (R III) عند الأطفال الصغار خصوصاً في ملاوي وجمهورية تنزانيا المتحدة وزامبيا.

كما انتشرت أيضا مقاومة توليفة combination الخط الأول البديلة التى تضم السلفادكسين والبيريميتامين ، وترسّخت في مناطق معينة ذات مقاومة شديدة للكلوروكين في أمريكا الجنوبية وشرق آسيا ، مثل البرازيل ، وكولومبيا ، وكمبوتشيا الديمقراطية ، وتايلند ، وفيتنام. ففي أجزاء من تايلند ، على سبيل المثال ، تأثرت نَجَاعة efficacy السلفادكسين ـــ بيريميتامين إلى درجة تحول دون استعمال هذه التوليفة بصورة روتينية في بداية علاج بُرَداء المتصورة المنجلية. كما أبلغ أيضا عن مقاومة المتصورة المنجلية

للسلفادكسين — بيريميتامين من دول في شرق أفريقيا مثل كينيا ، وجمهورية تنزانيا المتحدة وزامبيا.

تقييم استجابة المتصورة المنجلية للأدوية

بينما تكون الملاحظة بعد العلاج لمدة ٢٨ يوماً كافية بشكل عام ، وإن كان ذلك ليس دائماً ، لاستبعاد الإستجابات التي هي من درجة المقاومة م١ (R1) في اختبار الكلوروكين في الجسم الحي ، فإن هناك حاجة لمدة أطول بكثير تبلغ ٦٣ يوماً للتحقق من الإستجابات الحساسة للمفلوكين. وذلك نتيجة للعمر النصفي half-life الطويل للمفلوكين (عادة ٢٠ — ٣٠ يوماً في البالغين).

وقد استُبعد الاختبارُ الكِبْري macrotest في الزجاج لحساسية المتصورة المنجلية للمفلوكين واستبدل به الاختبار الصِغْري microtest ، الذي يتوفر أيضاً في الوقت الحالي لاختبار الحساسية للأمودياكين والكينين ، بالإضافة إلى الكلوروكين والمفلوكين. ويجري حالياً تطوير طريقة للاختبار الصِغْري لتقييم الحساسية للسلفادكسين — بيريميتامين.

الوقاية الدوائية من البُرَداء (الملاريا)

وردت توصيات مفصلة بشأن الوقاية الدوائية من البرداء بالنسبة للزائرين غير ذوي المناعة لمناطق الإصابة بالبُرَداء ، والأشخاص غير ذوي المناعة وذوي المناعة الجزئية المقيمين في مناطق الإصابة بالبرداء ، ومجموعات معينة معرضة للإصابة ، في تقرير المجموعة العلمية للمعالجة الكيميائية للبرداء[٢] . فلم يعد من الممكن التوصية باستخدام البيريميتامين pyrimethamine بمفرده للوقاية . وقد بيّنت الملاحظات الحديثة في شرق أفريقيا[٣] ، حول تعاطي ٢٠٠ مغ من البروغوانيل proguanil يومياً ، أن هذا الدواء احتفظ بمقدرة وقائية ملحوظة ضد بُرَداء المتصورة المنجلية.

ومن المتوقع أن يؤدي إدخال المفلوكين ، الذي بات وشيكاً ، إما بمفرده أو مضافاً إليه السلفادكسين والبيريميتامين ، إلى تعديل التوصيات الوقائية في مناطق انتشار المتصورة

(٢) سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٧١١ ، ١٩٨٤.

(٣) McLarty, D.G.ET AL. Lancet, 2: 656 — 658 (1984)

المنجلية المتعدّدة المقاومة ، حيث تتمثل الممارسة الشائعة حتى الآن في إعطاء توليفة combination تضم أحد مركبات ٤ ــ أمينوكينولين (أمودياكين أو كلوروكين) مع السلفادكسين ــ بيريميتامين.

الاستعمال التطبيقي لمضادات البرداء

تم استعراض الاستعمال التطبيقي operational للأدوية المضادة للبرداء بصورة مستفيضة من قبل المجموعة العلمية للمعالجة الكيميائية للبرداء في عام ١٩٨٣(٤) ونظراً لضغوط الانتقاء selection الشديد الذى يؤدي إليه الاستعمال الجموعي للأدوية (ولاسيما إذا حدث ذلك بصورة متكررة) وما يصاحبه من خطر تشجيع وتعجيل حدوث وانتشار مقاومة الدواء ، فلم يعد يوصى بالاستعمال والوقاية على مستوى جموعي. وبدلًا من ذلك ، يوصى باستعمال مقررات من جرعات شافية لعلاج حالات البُرَداء السريرية ، على أساس التشخيص المجهري كلما أمكن ذلك. ويتلاءم مفهوم الرعاية الصحية الأولية مع هذه الطريقة ، التي لا مناص منها عملياً في مناطق المقاومة المتعددة ، عندما تكون هناك حاجة إلى استعمال أدوية بديلة مرتفعة الثمن نسبياً. وتمثل النساء الحوامل الفئة الوحيدة ضمن المقيمين ذوي المناعة الجزئية في مناطق الإصابة بالبرداء ، التي يوصى لها بالوقاية الدوائية (من الشهر الرابع للحمل إلى ٦ أسابيع بعد الولادة).

ويجب عدم اللجوء إلى المعالجة الظنّية presumptive (أي المعالجة التي تُعطى لحالة بُرَداء مفترضة وقت أخذ عينة من الدم للفحص ، بغرض تفريج الأعراض ، ومنع العدوى) إلا عندما يمكن جعل المدة المنقضية بين أخذ عينة الدم وتعاطي العلاج الشافي أقل من ٧ أيام.

ومن شأن الاعتبارات السابقة أن تحول دون الإستمرار في استعمال جرعات صغيرة من الأدوية قد لا تكون شافية ، في المناطق التي تكون فيها المناعة العامة مرتفعة نسبياً ، مثل أفريقيا المدارية. وينبغي استعمال جرعات شافية بدلًا منها . وهي تعد ضرورية بدرجة أكبر عندما يشير وجود إصابات سريرية إلى عدم كفاية المناعة عند المرضى فُرَادى.

المعالجة الجذرية لبُرَداء المتصورة النشيطة والبيضوية

تعتمد المعالجة المبيدة للهواجع hypnozoites (المضادة للانتكاس) بالنسبة لبُرَداء المتصورة النشيطة vivax والبيضوية ovale عند البالغين عادة ، على مقرر مدته أسبوعان

(٤) سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٧١١ ، ١٩٨٤.

يتمثل في جرعات يومية من قاعدة البريماكين مقدارها ١٥ مغ ، عقب تعاطي علاج مبيد للمتقسّمات schizonts في الدم ، باستعمال أحد مركبات ٤ ــ أمينو كينولين. وقد يؤدي ذلك إلى حدوث الميتيموغلوبينمية methaemoglobinaemia وانحلال الدم hemolysis بدرجة كبيرة عند الأشخاص المصابين بعَوَز إنظيم نازعة هدروجين الغلوكوز ــ٦ ــ فُسفات (G6PD) ، والذين يتم علاجهم على نحو أكثر فاعلية بجرعات أسبوعية من البريماكين مقدارها ٤٥ مغ لمدة ٨ أسابيع. ويعد هذا النظام العلاجي أكثر تحملًا من تعاطي جرعة أصغر يومياً ، ويمكن إعطاؤه دون تحرٍّ مسبق عن إنظيم نازعة هدروجين الغلوكوز ــ ٦ ــ فسفات (G6PD) ويعد هذا ميزة في المناطق التي يتكرر فيها حدوث عوز هذا الإنظيم.

معالجة البُرَداء الوخيمة والمتضاعفة

أشارت الدراسات الحديثة حول معالجة البرداء المخية cerebral إلى وجوب الامتناع عن استعمال الستيرويدات القشرية في معالجة هذه الحالة[٥]. كذلك ، فإن استعمال الهيبارين غير مفيد وقد يكون خطيراً بشكل مهدد[٦].

وتسمح جرعة تحميل أولية من الكينين مقدارها ٢٠ مغ / كغ من وزن الجسم ، للمرضى المصابين بالبرداء المخية والمعروفين بأنهم لم يتلقوا علاجاً من قبل ، بالحصول على مستويات عالية من الدواء في المصوَّرة (البلازما) (١٥ ــ ٢٠ مغ من الكينين/لتر) في الطور الحاد. وتفوق نجاعة هذه المعالجة مخاطرَ السمية. ويتمتع المرضى الذين أُعطوا جرعة التحميل هذه بفرصة أكبر في البُقيا على قيد الحياة من أولئك الذين يتم علاجهم بالطريقة التقليدية[٧]. وقد وُجد أن الحرائك الدوائية pharmacokinetics للكينين تتأثر تأثراً كبيرا بعدوى الملاريا ، فتصبح تصفية الدواء وحجم توزعه الظاهري أقل أثناء الطور الحاد لبُرَداء المتصورة المنجلية. ومن ثم ، فإن خفض جرعة الكينين بعد التحسّن السريري (كما هو مقترح في طبعة ١٩٨١ من هذا الكتاب) إجراء غير سليم ويوصى بإعطاء الكينين في ثلاث جرعات يومياً مقدار كل منها ١٠ مغ / كغ من وزن الجسم ولمدة ٧ ــ ١٠ أيام (انظر الجدول ٧ ، بالصفحة ١٦٣).

---

(٥) Warrell, D.A. ET AL. New England Journal of medicine 306:313 - 319 (1982).

(٦) Punyagupta, S. ET AL. American Journal of tropical medicine and hygiene, 23: 551 - 559 (1974)

(٧) White, N.J.ET AL. American Journal of Medicine, 73, 564 — 572 (1982).

ويمنع منعاً باتاً حقن الكينين زرقا (بالعضل أو الوريد) في الأطفال خوفاً من التسمم.

وقد بينت دراسات أجراها هوايت وزملاؤه[٨]. أن الكينيدين أكثر فعالية من الكينين. وأكدت هذه النتيجة ملاحظاتٌ أخرى ، وإن كانت لم تُنشر بعد . وبالتالي ، يعد الكينيدين ، حيثما لا يتوافر الكينين ، بديلًا مقبولًا في المعالجة العاجلة للبرداء الشديدة والمتضاعفة. ويوجد هذا الدواء عادة في أقسام طب القلب بالمستشفيات. ومع ذلك ، ينبغي توجيه عناية خاصة للسيطرة على أيّ آثار للكينيدين تكون سامة للقلب.

المفلوكين

بعد دراسات مفصلة في المرحلة قبل السريرية ، وكذلك اختبارات سريرية وميدانية مستفيضة[٩] ، تمّ تسجيل كل من المفلوكين mefloquine وتوليفته مع السلفادكسين والبيريميتامين في سويسرا. وتسجيل التوليفة مازال معلقاً في دول عديدة تمثل فيها المتصورة المنجلية المقاومة لأدوية متعددة مشكلة عويصة.

وقد ثبت من النماذج التجريبية أن التوليفة التي تضم السلفادكسين والبيريميتامين بالإضافة إلى المفلوكين تؤخر انبثاق المقاومة ضد المفلوكين. وبالتالي ، فإنه ليس من المُزْمَع استعمال أو حتى تسويق المفلوكين بمفرده (وهو مسجل تحت إسم لاريام Lariam) في الدول التي توجد بها المتصورة المنجلية. كذلك يعتقد أن استعمال توليفة المفلوكين مع السلفادكسين والبيريميتامين (والتي سوف تتوافر تحت الإسم التجاري فانسيميف Fansimef) ستكون مقصورة إلى حد كبير على العلاج الشافي لبُرداء المتصورة المنجلية.

وتحتوي أقراص الفانسيميف على ٢٥٠ مغ من قاعدة المفلوكين و ٥٠٠ مغ من السلفادكسين ، و ٢٥ مغ من البيريميتامين. وتتكون الجرعة الشافية للبالغين ذوي الوزن الطبيعي (٥٠ ــ ٧٠ كغ) من ٣ أقراص من الفانسيميف يتم تعاطيها في جرعة واحدة. ويجب ضبط الجرعة للبالغين والأطفال فوق سن الخامسة ، على أساس ١٢٫٥ مغ من قاعدة المفلوكين لكل كغ من وزن الجسم. والدواء يُحتمل بصورة جيدة بشكل عام ، ولكن ينبغي نصح المرضى الذين يعالجون بالفانسيميف بلزوم الفراش لمدة ٣ أيام على الأقل ، والأفضل ٧ أيام. ولم يتم بعد الترخيص بإعطاء الفانسيميف للحوامل والأطفال دون الخامسة من العمر ، حيث أنه لم يتم بعد استكمال المشاهدات السريرية المناسبة.

(٨) White, N.J.ET AL. Lancet, 2: 1069 - 1071 (1981)

(٩) سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٧١١ ، ١٩٨٤.

وبعد ، فإن المجموعة العلمية للمعالجة الكيميائية للبرداء ، اعترافاً منها بالحاجة الملحة لحماية المفلوكين وضمان انتشاره ، توصي بقوة بما يلي :

(أ) أن تقوم الحكومات بإصدار التشريعات التي تسمح بالمراقبة التامة لاستيراد وتوزيع واستعمال المفلوكين بمفرده أو في توليفات دوائية.

(ب) أن يقصر استعمال المفلوكين في مناطق التوطن قصراً صارماً على علاج هجمات البُرداء الحادة التي يحتمل أن تكون ناتجة عن المتصورة المنجلية المتعددة المقاومة للأدوية ف جماعات معينة.

(ج) أن تستعمل التوليفات الدوائية التي يُعرف أنها تؤخر ظهور مقاومة الأدوية ، في الوقاية والعلاج بدلًا من المفلوكين وذلك في حالة توافرها.

(د) أن لا يوزع المفلوكين للإستعمال كدواء واقٍ مفرد للمقيمين في مناطق التوطن.

الفصـــل الأول

عموميــات

مقــدمــة

نحاول بقدر الإمكان في الطبعة الحالية من هذا الكتاب الحفاظ على الخطوط العريضة للطبعة السابقة ، على أن تشمل في نفس الوقت معظم التغيّرات الهامة التي طرأت على المعالجة الكيميائية للبُرَداء malaria خلال العَقْدَيْن الماضِيَيْن ، وخصوصاً تلك التي حدثت بسبب ظهور مقاومة المتصورات plasmodia لمضادات البرداء (الملاريا) التي نُعَوِّل عليها كثيرا.

وقد سهَّل من مهمة المؤلفين إصدار منظمة الصحة العالمية عدداً من الوثائق التي تستعرض بصفة دورية المشكلات الميدانية ، الناجمة إما عن الصعوبات العملية في استئصال البُرَداء أو عن العقبات التقنية.

وتهدف هذه الطبعة الثانية من الكتاب في المقام الأول إلى معاونة العاملين في مهنة الطب والصحة العامة في البلدان النامية بالمناطق المدارية tropical حيث مازالت البُرَداء منتشرة. كما يؤمل أيضاً أن يُستخدم هذا الكتاب بوصفه مرجعاً يسهل الرجوع إليه من قِبَل الأطباء الممارسين في العديد من أنحاء العالم التي تنتشر فيها حالات البُرَداء الوافدة imported بصورة متزايدة. كذلك فهذه الطبعة ذات أهمية بالنسبة للطلاب والخريجين ، كما أنها تقدم المشورة للمساعدين الطبيين الذين يحتاجون إلى تدريب أكثر تقدماً في برامج الرعاية الصحية. ومن شأن تَيَسُّر المعلومات الحديثة عن الوقاية من البُرَداء وعلاجها أن يُسهِّل تقديم النصائح الصحيحة للمسافرين إلى البلدان المدارية.

نبـذة تاريخية

منذ أقدم العصور كانت البُرَداء (الملاريا) واحدة من أكثر أمراض الانسان انتشاراً ، كما أنها تصيب بصفة خاصة سكان الأقاليم المدارية ، ولكنها كانت تصيب في الماضي سكان الأقاليم المعتدلة أيضا. والبُرَداء أيضاً واحدة من أقدم الأمراض التي ذُكِرت في الكتابات

القديمة في مصر والهند والصين. وقد أورد بُقراط وصفاً كاملاً لأعراضها السريرية (الاكلينيكية) قبل الميلاد بأربعمئة سنة.

وقد كانت محاولات المعالجة باستخدام جذور العديد من النباتات وأوراقها وزهورها قليلة الفائدة إن أفادت ، مع أن مسحوق جذور نبات شانغ شان (دافع الحمى Dichroa febrifuga) الذي استخدم في الصين لمدة ٢٠٠٠ عام على الأقل كان له أثر طبي دون شك ، وذلك لوجود مادة قلوانية alkaloid ، وهي الفبريفوجين febrifugine الذي تم استخلاصه وتحليله في الآونة الأخيرة. وقد ثبت أن نبات كينغ هاو (الشيح الحولي Artemisia annua) الذي استُخدم أيضا حقبةً مماثلة في الصين ، هو مبيدٌ للمُتقسّمات Schizonts ، ذو سميّة منخفضة جداً (انظر الصفحة ١٣٥). إلا أن أول علاج فعال ضد البُرداء (الملاريا) لم يكتشف إلا في القرن السابع عشر بعد اتصال أوروبا بالعالم الجديد.

ورغم أن الكثيرين من المؤرخين يؤكدون أن البُرداء لم تدخل الى البلدان الأمريكية الا بعد اكتشاف كولومبُس للعالم الجديد ، فإن هناك بعض الدلائل على أن هذا المرض كان معروفاً للسكان المحليين قبل ذلك بكثير. ومن الأمور التي لا زالت غير مؤكدة ومثيرة للجدل ما إذا كان السكان المحليون قد عرفوا بالأثر العلاجي لقشور «أشجار الحمى» التي تنمو على المنحدرات الجبلية لسلسلة جبال الأنديز في بيرو قبل الغزو الأسباني. وكثيراً ما حُكِيَتْ في الماضي قصة الكونتيسة تشينكون زوجة نائب ملك بيرو التي شفيت في عام ١٦٣٠ من الحُمّى الثِلْث tertian بعد أن تعاطت منقوع قشور هذه الشجرة. وقد دحض المؤرخون المحدثون هذه الواقعة الخيالية ، ومع ذلك فقد أصبحت التبسمية اللاتينية المحرفة في نطقها وهي سينكونا ، والتي أطلقها ليناوس في عام ١٧٤٩ على «شجرة الحمى» جزءاً من تراثنا العلمي.

إن التاريخ الصحيح لدخول هذا العلاج الجديد إلى أوروبا غير معروف ، ولكن من المرجح أن يكون القساوسة الأسبانيون قد أحضروه إلى روما في عام ١٦٣٢. وقد أصبح هذا العلاج شائع الاستعمال بعد ذلك بسنوات قليلة ، بفضل اهتمام الكاردينال خوان دي لوجو الذي استخدمه هو نفسه لعلاج حمى أصابته ، ثم حَثَّ بعد ذلك على توزيع الدواء الجديد على المبشّرين في المناطق الجديدة. وفي إيطاليا وصنف سيباستيانو بادي (أو بادو) في عام ١٦٦٣ الاستعمالات الطبية لقشور أشجار بيرو في الحالات المختلفة للحمى ، وأصبح استخدام المسحوق واسع الانتشار في جنوب أوروبا. على أن ارتباط هذا العقار الجديد بالكنيسة الكاثوليكية الرومانية قد أبطأ من استخدامه في انكلترا البروتستانتية. ولكن عندما أدى

استخدام هذا الدواء الى شفاء الملك تشارلز الثاني من حمى (برداء) الثِلْث فإنه اكتسب مزيداً من القبول ، وشاع استخدامه بين عامة الناس بفضل توماس سيدنهام. ومع ذلك فإن الأحكام الدينية المسبّقة المضادة «لقشور اليسوعيين» والوفاة العارضة للمرضى الذين تم علاجهم بكميات صغيرة منها أو بمزيج من مواد أخرى ظُنَّ أنها القشور ، كانت سبباً في خلق رأي مُعَادٍ لها. وهناك عامل آخر أسهم في عدم شيوعها وهو استخدامها بدون تفرقة لعلاج أي مرض من أمراض الحمى.

بيد أن الشفاء المثير لولّي عهد فرنسا في عام ١٦٨٢ على يد عالم الحميّات الانكليزي روبرت تيبور ساعد على شيوع هذا العلاج الجديد في جميع أنحاء أوروبا بل وأبعد من ذلك. وسرعان ما قام البريطانيون والهولنديون بإدخاله إلى الهند. وفي عام ١٦٩٢ شفي امبراطور الصين كانغ هسي من حمى خبيثة على يد الآباء المبشرين باستخدام مسحوق القشور التي تم إحضارها من الهند.

وقد تم الاعتراف بالقيمة العلاجية لهذا الدواء ، وتم إدخاله في دستور الأدوية بلندن في عام ١٦٧٧ تحت اسم القشرة البيرونية Cortex peruanus. وفي ايطاليا أصرّ فرانشسكو تورتي عام ١٧١٢ على أن قشور الكينا (السينكونا) لا تنفع إلا في حالات الحمى المتقطّعة فحسب ، ورغم ذلك فان هذا العلاج الجديد لم يَلْقَ إلا شعبية قليلة ردحاً من الزمن ، بسبب وصفه بصورة خاطئة من قِبَل كثير من الأطباء. واستمر ذلك حتى عام ١٧٦٥ عندما أوضح جيمس ليند في مدينة كلكتا أنه لا بدَّ من إعطاء الدواء بجرعات كاملة للحصول على أفضل النتائج ، وعندما استنتج أنه «بإعطاء القشور بطريقة سليمة يمكن القول إن الشفاء من حمى البرداء (الملاريا) قد تمّ». وقد أفسح استنتاجه هذا الطريق نحو استخدام مسحوق الكينا على نطاق واسع ، فأصبح في النهاية علاجاً ناجعاً للحمى. ومع ذلك كان نجاحه في بعض البلدان لا يزال محلَّ شك ، حتى بدأ الطبيب الفرنسي مايّو استخدامه في الجزائر بجرعات كبيرة وحصل على نتائج طيبة.

وقد استُخدمت القشور الخام لمدة ٢٠٠ عام في تحضير المساحيق والمنقوعات. وحاول العديد من الكيميائيين استخلاص الجوهر الفعال في هذا الدواء. ويبدو أنه في أوائل القرن التاسع عشر حصل كل من أنطونيو غوميز في البرتغال و ث.ي.غيز من خاركوف في روسيا على مادة متبلورة من خلاصة كحولية للقشور. ولكن الاستخلاص النهائي للمادتين القلوانيتين الأساسيتين للكينا — وهما الكينين والسينكونين — لم يتم إلا في عام ١٨٢٠ على يد الكيميائيَّيْن الفرنسيَّيْن بيير بلتييه وجوزيف كافانتو. وبعد استخلاص مادتين قلوانيتين

أُخْرَيَيْن من الكينا ــ وهما الكينيدين والسينكونيدين ــ أنشئت مصانع لتحضير الأملاح المختلفة للكينين في كثير من أنحاء العالم.

وقد كان الطلب على الدواء الجديد شديدا (وخصوصاً إبّان الحرب الأهلية في الولايات المتحدة الأمريكية) لدرجة أن إنتاج الكينين لم يكن كافياً لتلبية جميع الاحتياجات. وقد إستُغلّت غابات الكينا في بيرو بطريقة مبذّرة تدل على قِصَر النظر الشديد. وفي عام ١٧٤٣ بدأت محاولات زراعة الكينا في أنحاء أخرى من العالم على يد الفرنسيين عندما تمّ إرسال دي كوندامين إلى إكوادور وبيرو ، ولكن هذه المحاولات باءت بالفشل. وقد بدأ الهولنديون زراعة الكينا لأول مرة في جاوة عام ١٨٥٤ ، وذلك بفضل عالم النبات جستس هاسكارل الذي قام بجمع البذور من بوليفيا وبيرو. وفي عام ١٨٧٢ أنشأ الجغرافي البريطاني كليمنتس ماركهام مزارع ناجحة في سيلان وتلال نلغيري بالهند ، ولكن إنتاج هذه المزارع من الكينين كان قليلًا ، كما كان الحال بالنسبة لمزارع هاسكارل. وقد تمكّن جامع آخر هو تشارلز ليدجر من الحصول على بذور نباتات بوليفية عالية الجودة بصعوبة بالغة وقام ببيعها للهولنديين. ومن هذه البذور لنبات الكينا Cinchona ledgeriana ظهرت الأشجار التي أعطت أفضل إنتاج. وفي غضون خمسين عاما كانت مزارع الهولنديين في جاوة تعطي ٩٧٪ من إنتاج العالم من الكينين مما كان يمثّل احتكاراً فعلياً ، وقد بلغ الإنتاج خلال الثلاثينات من هذا القرن نحو عشرة ملايين كيلوغرام من القشور سنوياً.

وخلال الحرب العالمية الثانية حاول الأمريكيون في عامَيْ ١٩٤٣ ــ ١٩٤٤ زيادة إنتاج قشور الكينا في أمريكا الجنوبية والوسطى باستخدام بذور تمّ نقلها جوّاً من الفلبين ، ولكن في ذلك الوقت بدأ ظهور مضادات البرداء الاصطناعية مما جعل الطلب على الكينين أقلّ إلحاحاً.

الأدوية الاصطناعية المضادة للبرداء (الملاريا)

يمثل إيجاد الأدوية الاصطناعية Synthetic المضادة للبُرَداء واحدة من أهم الصفحات في تاريخ المعالجة الكيميائية. ولفهم المراحل المتعاقبة لذلك لا بد من ذكر حَدَثَيْن تَزَامَنَ وقوعُهما في نهاية القرن التاسع عشر. ففي عام ١٨٨٠ اكتشف لافران Laveran طفيليات البُرَداء في دم الإنسان ، وكان هذا الاكتشاف دافعاً للبحث عن طفيليات مماثلة في الحيوان. وبعد عشر سنوات وجد دانيليفسكي Danilevsky مجموعة من الطفيليات في دم الطيور. وقد نُشِرَ اكتشاف هذا الباحث الروسي في نفس الوقت الذي ظهرت فيه ملاحظات غتمان و إرليخ عن

وجود بعض التأثير المفيد لزُرْقة الميتيلين methylene blue على المريض الذي يعاني من البُرَداء. وبعد ثلاثين عاماً تم الربط بين هذين الاكتشافين اللذين لم يكن يبدو أن بينهما أيّ رابط.

وقد مهّد الكيميائيون الألمان طريق البحث عن أدوية مضادة للبرداء ، الأمر الذي شجّعت عليه المحاولات الأولى غير الناجحة التى قام بها بيركن Perkin لإنتاج كينين صناعي. ومثل هذا البحث ما كان يمكن القيام به بدون التوصل إلى طريقة ما لاختبار مفعول المركبات الجديدة على نماذج من الحيوانات. وقد كانت بُرَداء الطيور وراء إتاحة هذه الطريقة. ففي عام ١٩٢٦ قام روهل بتعديل وتوحيد الطريقة التي سبق أن استخدمها الباحثون الفرنسيون وهم الأخوة سيرجان. وتمثل طريقة روهل التى استخدم فيها المتصورة المخلُفة P. relictum في طيور الكنار ، أول اختبار جموعي روتيني لمقارنة فاعلية المركبات الجديدة بالنسبة للكينين. وفي مرحلة لاحقة جرى تطبيق اختبارات أخرى باستخدام مختلف طفيليات البُرَداء في الطيور.

وفي أعقاب استخلاص الجواهر الفعالة للكينا ، جرت محاولات مختلفة لاصطناع الكينين ولكنها جميعا باءت بالفشل. وكان الألمان قد بدأوا في دراسة إمكانية إنتاج مركبات بديلة ذات فاعلية مضادة للبرداء ، وذلك خلال الحرب العالمية الأولى عندما وجدوا أنفسهم وقد قُطع عنهم المصدر العالمي الأساسي للكينين في الهند وجاوَة. وقد كانت نقطة البداية في هذه المحاولة الجديدة ملاحظة إرليخ لأثر زُرْقة الميتيلين methylene blue. وقد أدى اختبار روهل إلى إيجاد طريقة لتقييم فاعلية مختلف المركبات التي اصطنعها الكيميائيون.

وثمةَ حادث هام آخر غالباً ما ينسى ، وهو استخدام علاج البرداء ابتداء من عام ١٩١٨ لمعالجة سفلس الجهاز العصبي. وقد أدى ذلك إلى حدوث تقدم سريع في المعارف الخاصة بعدوى المتصورات Plasmodial infections نفسها والطرق المختلفة لمعالجتها. ويعتبر ما أسهمت به مراكز معالجة البرداء في كل من انكلترا وفرنسا وايطاليا ورومانيا والاتحاد السوفيتي والولايات المتحدة الأمريكية في غاية الأهمية.

وفي العشرينات من هذا القرن وجّه كل من شولمان وزميليه شونهوفر وفنغلر اهتمامهم إلى مشتقات التيازين thiazine التي تشبه في بنيتها زُرْقة الميتلين methylene blue آخذين في اعتبارهم ملاحظة إرليخ. وقد وُجِدَ أن أحد المركبات التي تشتمل على زمرة group ثنائي ألكيل أمينو ألكيل أمينو القاعدية كسلسلة جانبية ، فعّال ضد طفيليات بُرَداء الطيور. وقد أدى الجمع بين هذه الزمرة القاعدية وبين ٦ ــ ميتوكسي كينولين ، الذي يمثل نواة الكينولين

في قلوانيّات الكينا ، إلى إنتاج أول مركب اصطناعي مضاد للبرداء من سلسلة الـ ٨ ـــ أمينوكينولينات تحت اسم بلازموكين plasmochin (باماكين pamaquine). ولم تنشر البنية الكيميائية للباماكين إلا في عام ١٩٢٨ ، ومع ذلك فقد كان بعض الباحثين البريطانيين والفرنسيين والسوفيت على علم في ذلك الوقت بالعلاقة بين البنية الكيميائية لهذه المركبات ومفعولها المضاد للبرداء. وفي الثلاثينات من هذا القرن قام الفرنسيون باصطناع عدد من المركبات المشابهة للباماكين ، وأصبح أحد هذه المركبات ويعرف باسم فورنو ٧١٠ أو الرودوكين rhodoquine معروفاً على نطاق واسع.

وبعد اكتشاف الباماكين مباشرة ، أصبح جلياً أنه رغم فعّاليته الشديدة ضد متصوّرات الطيور فإنه ليس فعالًا ضد برداء الانسان ، فقد كان له مفعول محدود ضد الأشكال اللاجنسية للمتصورة المنجلية P. falciparum كما كانت سميته كبيرة بدرجة لا يمكن تجاهلها أبداً. وقد استمر البحث عن بدائل أفضل للكينين.

وفي عام ١٩٣٢ أعلن كيكوت عن اكتشاف ماوس ومتش لسلسلة من المركبات الاصطناعية بربْط السلسلة الجانبية القاعدية (التي ظهرت مع الباماكين) بمركبات أخرى متغايرة الحلقة heterocyclic. وقد استبدل بحلقة الكينولين الأكريدين وهو صباغ أصفر ، كما ثبت أن أحد مركبات هذه السلسلة الذي سمّي أصلًا بالاتبرين atebrin له فاعلية كبيرة على الأشكال اللاجنسية للمتصورة المنجلية. وقد تم اختبار نحو ١٢٠٠٠ مركب مختلف خلال هذه الدراسة في ألمانيا وحدها ، ولكن تم أيضاً تحضير عدد من المركبات ذات الصلة في الاتحاد السوفيتي.

هذا وإن استخدام الأتبرين الذي يسمى حاليا الميباكرين mepacrine (كما يُدعى الكيناكرين quinacrine في الولايات المتحدة الأمريكية) قد تأخر عدة سنوات ، بسبب الشكوك التي ثارت حول الأثر السمّي الناجم عن استخدامه لمدة طويلة. وقد أكدت الدراسات التي أجريت في الجزائر وايطاليا والملايو ورومانيا والاتحاد السوفيتي تحت رعاية عصبة الأمم ، القيمة الكبيرة الكابتة suppressive التي يتسم بها الميباكرين ، ولكنها لم تقدم البرهان القاطع على مأمونية استخدامه.

وفي نفس الوقت اكتشف سينتون وبيرد في الهند أن للباماكين قدرة كبيرة على تقليل معدل الانتكاس في حالات البرداء النشيطة Vivax malaria. وقد كان ذلك ذا أهمية أساسية بالنسبة لإجراء مزيد من الدراسات الخاصة بالـ ٨ـــ أمينوكينولينات.

وكانت الحرب العالمية الثانية سبباً في المباعدة بين الحلفاء وبين المصادر الرئيسية للكينين في إندونيسيا التي كان يحتلها الجيش الياباني. وقد تسبب ذلك في مشكلة خطيرة للحلفاء لأن قواتهم كانت مشتركة في حملات حربية في بعض من أكثر مناطق العالم إصابة بالبُرَداء. ولذلك اكتسبت البحوث الخاصة بالأدوية الاصطناعية المضادة للبرداء أولوية كبرى للغاية في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية. ومن أجل المحافظة على إمدادات الكينين أوصت لجنة البرداء التابعة لعصبة الأمم بالتوسع في استخدام مزيج سهل الاستعمال من كلّ القلوانيات الفعالة للكينا، يعرف بالتوتاكينا Totaquina. وقد دلت الدراسات المكثفة التي أجريت على امتصاص وتوزّع وإفراغ الميباكرين في انكلترا والولايات المتحدة الأمريكية على قيمته في البرداء الحادة. ومع ذلك فإن أهمية هذا الدواء كعلاج كابت suppressive عند تعاطيه لفترات طويلة لم تصبح مؤكدة إلا في عامي ١٩٤٣ ــ ١٩٤٤ فقط، وذلك نتيجة للدراسات الحقلية الممتازة التي قام بها فيرلي وفريقه: وقد أثبتت هذه الاختبارات التي أجريت على ١٠٠٠ متطوع من الجيش الاسترالي، إمكان الاستمرار شهوراً وحتى سنوات في إعطاء جرعة يومية مقدارها ١٠٠ مغ من الدواء بدون آثار سيئة خطيرة. وقد أنتجت كميات هائلة من هذا المركب الجديد في المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية. وسرعان ما استخدم الميباكرين بشكل روتيني في جميع مسارح العمليات الحربية الموبوءة بالبُرَداء مما مكن قوات الحلفاء في جنوب شرق آسيا وجنوب غرب المحيط الهادي من الحفاظ على قدراتها القتالية. ولا نبالغ إذا قلنا إن ذلك ربما يكون قد غيّر مجرى التاريخ الحديث.

إن اكتشاف الألمان للميباكرين لم يوقف محاولاتهم لإيجاد مضادات أخرى للبرداء ربما تكون أفضل. وخلال الدراسات التي قام بها العلماء الألمان وجدوا أن التغيرات التي تحدث في السلسلة الجانبية القاعدية المرتبطة بالموضع ٤ في نواة الكينولين تنتج سلسلة من المركبات لها خصائص جيدة مضادة للبرداء. وفي أوائل عام ١٩٣٤ قام أندرسياغ باصطناع اثنين من هذه المركبات من سلسلة ٤ ــ أمينوكينولين تحت اسم السونتوكين Sontochin والريزوكين Resochin، ولكن لم تبيّن بعض الاختبارات التي أجريت أنهما أفضل من الميباكرين. وقبل الحرب العالمية الثانية مباشرة أعاد الألمان اختبار كلا المركبين على بعض حالات البرداء في الانسان فحاز السونتوكين أفضلية على الريزوكين لما له من سمية أقل. وفي عام ١٩٤١ حصل الفرنسيون على عينات من هذين المركبين وأجروا اختبارات عليها في تونس فأكدوا مفعولهما الفائق.

وقد نقلت هذه المعلومات إلى الولايات المتحدة الأمريكية حيث بوشر برنامج مكثف لبحوث المعالجة الكيميائية في عام ١٩٤١. واعتمد هذا البرنامج على التعاون الوثيق بين القوات المسلحة والمؤسسات العلمية والمختبرات الجامعية وشركات الأدوية. وقد اشتملت دراسات المعالجة الكيميائية على الاستخدام المبدئي لأكثر من ١٧٠٠٠ مركّب ضد عدد من أنواع بُرداء الطيور، وتقييم الخصائص السمية والدوائية لبعض المركّبات المختارة على الحيوانات المخبرية، والتقييم النهائي لهذه المركبات في حالات بُرداء الانسان وذلك اعتمادا على المتطوعين في معظم الأحيان.

وخلال هذه الدراسة الجماعية والمنسّقة بشكل ممتاز تبيّن أن العديد من مركبات ٤ ـــ أمينوكينولين تفوق أي أدوية أخرى(١). وقد أجريت دراسات سريرية (اكلينيكية) مكثفة على اثنين من هذه المشتقات، وهما الكلوروكين والأموديا كين، وذلك في عام ١٩٤٤، ووجد أن الكلوروكين (الذي يقابل الريزوكين) مضاد ممتاز للبرداء، كما أنه أسرع في مفعوله العلاجي من الميباكرين أو النسونتوكين وأقل سمّية. وقد كان الأموديا كين معادلا له في الفعالية تقريبا، وظل هذان المركبان أفضل الأدوية العلاجية والكابتة لأكثر من ٢٥ عاما.

وخلال هذا البرنامج البحثي تم أيضا اصطناع وتجربة عدد من مركبات سلسلة ٨ ـــ أمينوكينولين، كما تمّ التوصل إلى ثلاثة مضادات للبرداء تبشر بالنجاح (وهي البنتاكين والأيزوبنتاكين والبريماكين). وكانت هذه المركبات تختلف عن الباماكين في بنية السلسلة الجانبية، كما كان لها نفس المفعول إن لم يكن لها مفعول أفضل على البرداء النشيطة Vivax malaria الناكسة في الانسان. ومن بين هذه المركبات الثلاثة كان البريماكين أقلها سمّيةً. ومازال البريماكين حتى اليوم هو الأفضل بين المركبات المشابهة من حيث الشفاء الجذري من الإصابات الناكسة. ومنذ وقت قريب قام علماء الاتحاد السوفيتي باصطناع مركب شديد الشبه بالبريماكين يدعى الكينوسيد (quinocid أو Chinocid).

وخلال الحرب العالمية الثانية بوشر في المملكة المتحدة أيضا برنامج مكثف للبحوث من أجل تخليق مضادات للبُرداء. وقد بدأ الكيميائيون البريطانيون باصطناع سلسلة ضخمة من

(١) ذكر كواتني (١٩٦٣) القصة الرائعة للكلوروكين فيما بين عامي ١٩٣٤ و ١٩٤٦ وتدور حول اشتراك العديد من الباحثين في ٦ بلدان في الأعمال التي أدت إلى الاكتشاف المبدئي للمركّب ثم رفضه، ثم ظهوره مرة أخرى، وتقييمه حقليا ثم الوصول إلى الرأي النهائي بشأنه. وتوضح هذه القصة المعوقات التي صادفت البحث عن بعض المركبات واستخدامها في المعالجة الكيميائية.

مشتقات البيريميدين ، وذلك للأهمية المعروفة لمركبات البيريميدين في الاستقلاب (الأيض) الخلوي metabolism. وخلال هذه الدراسات حصل كيرد ودافي وروز في عام ١٩٤٥ على مركب من سلسلة الكلورغوانيل Chloroguanil وقاموا بتبسيط تركيبه الكيميائي بفتح حلقة البيريميدين وتكوين ثنائي الغوانيد biguanide وفيما بعد تبيّن أن عمليات استقلاب هذا المركب في الجسم ينتج عنها شكل فعال جداً من هذا الدواء. وهكذا اكتشف أن للبروغوانيل (كلورغوانيد) فعالية ضد برداء الطيور أقوى مما للكينين ، وأن له حداً جيداً من المأمونية في حيوانات المختبر. وقد أجرى فريق هاملتون وفيرلي الاسترالي تجارب سريرية (اكلينيكية) مستفيضة في كيرنز على هذا الدواء الجديد وثبت أنه ممتاز في الوقاية من بُرَداء المتصورة المنجلية ، كما أنه كابت جيد للبرداء النشيطة.

وقد أصبح استخدام البروغوانيل أكثر شيوعاً في نهاية الحرب العالمية الثانية عندما أصبحت معظم المشكلات العسكرية المتعلقة بارتفاع معدلات حدوث البرداء في المناطق المدارية أقل حدّة بسبب توافر الميباكرين. ومع ذلك فإن قيمة الدواء الجديد كعامل للوقاية السببية قد تأكدت في وقاية العاملين في المناطق المدارية من البرداء. إلا أنه نظراً لبطء مفعوله عند تعاطيه لعلاج البُرَداء الحادة ، ونظراً لما بدا من أنه يُحْدث مقاومة للدواء في بعض ذراري المتصوّرات strains ، فقد استمر البحث عن مركبات أفضل.

وقد كان اكتشاف البروغوانيل الذي بدأ بدراسة مجموعة البيريميدينات دافعاً لإجراء دراسات أخرى عن هذه المجموعة من المركبات في أوائل الخمسينات من هذا القرن. وهناك العديد من مركبات ٢ ، ٤ ـــ ثنائي أمينوبيريميدين ، ولها خاصية كبح نمو جراثيم حمض اللاكتيك وذلك بالتنافس مع حمضيّ الفوليك (تيرويل غلوتاميك) والفولينيك اللازمين لانقسامها. وسرعان ما تأكدت امكانية إنتاج مركبات مفيدة مضادة للبرداء من هذه السلسلة ولها تأثير على متصورات الطيور (المتصوّرة الدجاجية P. gallinaceum) بل وأكثر من ذلك على المتصوّرة البرغية P. berghi في القوارض والتي اكتشفها فينكه عام ١٩٤٨. وكان للاكتشاف الأخير أهمية كبرى لأنه قدم للعلماء نموذجاً حيوانياً مخبرياً في غاية البساطة والملاءمة. وقد اشترك فريق أمريكي بريطاني (فالكو وهيتشنغز) في إنتاج أكثر هذه المركبات الجديدة فعالية وهو البيريميثامين pyrimethamine في عام ١٩٥١ ، ووجد أنه فعال للغاية ضد بُرَداء (ملاريا) الانسان.

وقد لقي اكتشاف البيريميتامين الترحيب باعتباره تقدماً هاماً ، لما له من فعالية مشابهة بل وأعلى بكثير من فعالية البروغوانيل. ويبقى تأثير هذا الدواء مدةً طويلة في الجسم مع وجود حد كبير للمأمونية بين الجرعتين الفعالة والسامّة. ومع ذلك سرعان ما تبيّن أن المقاومة للبيريميتامين تظهر بسرعة نسبية ليس فقط في الظروف المخبرية بل أيضا في الظروف الميدانية. كما ظهرت أيضاً دلائل على وجود مقاومة متصالبة للبيريميتامين والبروغوانيل. وفي الآونة الأخيرة ظهر أن هناك مركباً شديد الشبه بالبيريميتامين وهو ثلاثي الميتوبريم trimethoprim الذي تتفاوت فعاليته ضد بعض ذراري المتصوّرة المنجلية المقاومة لبعض الأدوية القديمة.

وقد كان إيجاد الكلوربروغوانيل الذي تستمر فعاليته مدة أطول من مركبه الأصلي ، خطوة أخرى في اتجاه توسيع نطاق مضادات البُرداء المتوافرة. وكان تحسّن درجة التعويل على طرق التحرّي الجموعي ، مثل اختبار أثر الأدوية المضادة للبرداء على المتصورة الميمونية P.cynomolgi والمتصورة النوّلزية P. Knowles في قرود الريص على يدي شميدت في الولايات المتحدة الأمريكية ، يمثل تقدماً آخر في المعالجة الكيميائية.

وعلى الرغم من بعض سلبيات المركبات الجديدة ، فلقد بدا في الخمسينات من هذا القرن ، أن صناعة الأدوية المضادة للبُرداء قد اكتملت تقريبا. وقد اعتقد بعض الباحثين أن معظم المشكلات المتعلقة بالمعالجة الكيميائية للبُرداء قد وجدت حلّاً لها ، كما أن استخدام مزيج من الكلوروكين والبريماكين على نطاق واسع وبنجاح عام بين أفراد القوات المسلحة العائدين إلى بلادهم ، بعد تعرضهم للبُرداء خلال الحرب الكورية ، قد زاد من الاعتقاد بأنه بينما لم يقترب مركّب واحد من الكمال من جميع الجوانب ، فإن مجال الفعالية النوعية لعدد من الأدوية المتوافرة كان كافياً لتدبُّر أمر البُرداء في جميع أوضاعها.

وربما يكون ذلك أجد الأسباب التي تفسر تناقص بحوث المعالجة الكيميائية للبرداء في أواخر الخمسينات ، اللهم إلا بعض الحماس الذي نشأ لفترة قصيرة من جرّاء إمكانية خلط الكلوروكين مع ملح الطعام (وهو ما يسمى بطريقة بينوتّي) وانتاج مركبات مُستَخزَنَة repository تعطى زرقاً (عن طريق الحقن) ويستمر مفعولها عدة شهور.

وفي عام ١٩٦٠ وقعت حادثة جديدة تنذر بالخطر في تاريخ المعالجة الكيميائية للبُرداء ، إذ لوحظت مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين. وقد حدث ذلك في وقت بدا فيه أن استئصال البُرداء يسير في تقدم ملحوظ.

وقد دعّمت منظمة الصحة العالمية فكرة استئصال eradication البُرداء التي كانت قد

بدأت تتطور منذ أوائل الخمسينات عندما بدأ استعمال المبيدات الحشرية الثُمّالية residual في مجالات متعددة من مجالات الصحة العمومية ، كما قدمت خطة متكاملة لذلك في عام ١٩٥٦. وفي ذلك الوقت تَوَاتَرَ ورودُ تقارير عن مقاومة المتصوّرات البشرية للبروغوانيل والبيريميتامين مما أحدث بعضاً من خيبة الأمل ، ولكن هذه الظاهرة كانت ذات أهمية ضئيلة نسبياً من وجهة نظر أولئك المهتمين باستئصال البُرَداء ، وذلك لسببين ، أولهما أنه لم يكن هناك تقدير تام لدور الأدوية خلال فترة تغيّر الاستراتيجية من مكافحة البرداء إلى استئصالها ، وثانياً أن البروغوانيل والبيريميتامين اللذين لهما أهمية خاصة في الوقاية من الخَمَج (العدوى) وإبادة البوغيات sporontocidal ، تكون لهما فعالية علاجية بطيئة وغير مؤكدة عند استخدامهما لعلاج البُرَداء (الملاريا).

وقد أدت التجارب والملاحظات الحقلية السابقة إلى الاعتقاد بأن ظهور مقاومة المتصوّرات البشرية لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين غير محتمل في أقل القليل. وقد تزعزع هذا الاعتقاد عندما فشل العلاج بالكلوروكين في شفاء الإصابة بالمتصورة المنجلية التي نشأت في كولومبيا كما جاء في تقرير الباحثين الأمريكيّين يَنْغ ومور عام ١٩٦٠. كما أُبلغ عن بعض إصابات المتصورة المنجلية التي لا تستجيب للجرعات الشافية العادية من الكلوروكين وذلك في البرازيل وفنزويلا. وبعد ذلك مباشرة جاءت تقارير عن المقاومة الظاهرية للكلوروكين من تايلند وماليزيا وغيرهما من بلدان جنوب شرق آسيا وخصوصا جنوب فيتنام ، حيث كان عدد الحالات التي حدثت بين القوات الأمريكية مبعث قلق شديد. وقد استجابت بُرَداء المتصوّرات الحادة للكينين رغم أن هذا الدواء لم يؤدّ دائما إلى الشفاء الجذري.

وقد أدركت منظمة الصحة العالمية تماماً خطورة احتمال الانتشار الواسع لمقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين ، الذي يعدّ أكثر الأدوية استخداماً في المعالجة الكيميائية للبُرَداء ، كما أنه سلاح فعال في استئصال البُرَداء. ولذلك فقد وُجّه اهتمام خاص نحو التقييم الدقيق لأي تقارير عن مقاومة الأدوية وتحديد معايير للتعرّف على هذه الظاهرة.

وقد كشف ظهور مقاومة بعض طفيليات البرداء لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين والمركبات الاصطناعية الأخرى المتوفرة عن الندرة النسبية للأدوية الخاصة بالمعالجة الكيميائية للبُرَداء ، وضيّق هامش المأمونية في معالجة المرض الناجم عن المتصورات Plasmodia المقاومة لأفضل الأدوية الموجودة. وقد اتّخذت منظمة الصّحة العالمية خطوات لمساعدة البحوث في هذا المجال بالذات ، حيث امتدت في العقد الماضي لتشمل ثلاث نواح رئيسية هي :

(أ) جمع المعلومات وتقييم توزع مقاومة الأدوية ودرجتها وخصائصها الأخرى.

(ب) دراسة الآليات البيولوجية المسؤولة عن ذلك.

(ج) البحث عن مركبات جديدة يمكن إستخدامها كأدوية علاجية بديلة.

وقد قامت منظمة الصحة العالمية بتنسيق العديد من الدراسات ورعايتها في بلدان مختلفة ، ولكن أكبر الجهود العلمية وأكثرها شمولاً بوشر في الولايات المتحدة الأمريكية عام ١٩٦٣ من قبل برنامج بحوث الدواء التابع للجيش الأمريكي. وبعد عامين كان هذا البرنامج الهائل يخطو خطوات واسعة ، وجرى فيه فحص العديد من المركبات. وكان قد أنشىء عندما واجهت الولايات المتحدة الأمريكية المهمة الملحة لحماية وعلاج أفراد قواتها المسلحة في جنوب شرق آسيا ضد خطر برداء المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين وغير ذلك من المركبات.

وقد سهّل توافر النماذج التجريبية للبرداء من القرود والقوارض تسهيلاً كبيراً مهمة فحص المركبات الجديدة التي قام الكيميائيون بتحضيرها، وأكثر من ذلك فقد تبيّن منذ عام ١٩٦٥ إمكان نقل الذراري strains الرئيسية الثلاث من طفيليات برداء الانسان إلى القرد الأصبع Aotus trivirgatus في أمريكا الجنوبية ، وأدت هذه الخطوة إلى زيادة جوهرية في مجال الدراسات التجريبية.

وعند هذه النقطة دخلت مركبات السلفون والسلفوناميد مرة أخرى في تاريخ المعالجة الكيميائية للبرداء. وقبل الحرب العالمية الثانية ، عندما أحدث استخدام السلفوناميدات ثورة في علاج الأمراض الجرثومية ، بيّنت بعض التقارير أن لهذه المركبات تأثيرا ضد البرداء التجريبية في الحيوانات ، وبعض أمراض الانسان. ومع ذلك كانت هذه النتيجة ذات أهمية محدودة لأن مفعول هذه المركبات كان بطيئاً ومتبايناً. وعلى الرغم من ذلك فقد شدت نتائج الاستقصاءات التي أجريت على طراز عمل السلفوناميدات الانتباه إلى المركبات الكيميائية المضاهية analogue لبعض المستقلبات metabolites كأدوية محتملة للمعالجة الكيميائية ، وكذلك الى المفعول القوي لمركبين يؤثران على مراحل مختلفة من الدورة الكيميائية الحيوية لنمو طفيلي البرداء. وقد اتضح كل ذلك أثناء دراسة المفعول الكيميائي الحيوي لكل من البروغوانيل والبيريميتامين في الخمسينات من هذا القرن. وبعد اكتشاف مقاومة المتصورة المنجلية P. Falciparum للكلوروكين زاد الاهتمام كثيرا بالمفعول التآزري لمجموعتي السلفوناميدات والسلفونات عند إعطائهما مع البيريميتامين أو البروغوانيل ، وقد أثبت الاستراليون قيمته العملية في جنوب شرق آسيا.

وقد أدى إيجاد السلفوناميدات المديدة المفعول long-acting إلى زيادة الاهتمام بهذه

المركبات ، واستخدم كل من السلفاميتوكسي بيريدازين والسلفادي ميتوكسين والسلفالين والسلفادكسين (وكان المركبان الأخيران أكثرهما استعمالاً) بالإضافة إلى البيريميتامين في علاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ ـ أمينوكينولين.

كما استعمل أيضا عقار الدابسون (ثنائي أمينوفينيل سلفون) مع البيريميتامين أو مشتق ثنائي فورميل الدابسون للوقاية من البرداء ، ولكن أهمية هذه المستحضرات لم يتم تقييمها على نحو كامل بعد. واستخدمت مركبات أخرى أو تؤليفات combinations منها ، وتم ذلك في بعض منها بتسرع غير مقبول. وعلى الرغم من ذلك فمن المؤكد أن بعض الأدوية في هذه السلسلة قد وجدت مكانها الصحيح بين الأدوية المضادة للبرداء.

وجرت دراسة مستفيضة لبعض هذه المركبات ومشتقاتها. وفي الستينات وجه طومسون اهتماماً كبيراً للمركب المُسْتَخْزَن المسمّى إمبونات embonate السيكلوغوانيل ، والذي يعتقد بأن مفعوله يمتد حقبة طويلة بعد استخدام زرقة (حقنة) واحدة منه. وقد بيّنت الدراسات الحقلية أن الوقاية التي يقدمها هذا المركب والمركبات الشبيهة الأخرى تستمر مدة أقصر مما كان متوقعاً.

وقد تم اختبار العديد من المركبات الأخرى مثل مشتقات ثنائي أميدين اليوريا والبيروكاتيكول ، والنافتوكينون ، و٦ ـ أمينوكينولين ، ورباعي هيدرو فوران ، والكينازولين لمعرفة مدى فعاليتها كمضادات للمتصوّرات. وتبين أن لبعض مشتقات الكينولين وإستراتها درجة معقولة من الفعالية في البرداء التجريبية.

وفي الآونة الأخيرة استخدمت بعض الصادّات antibiotics (المضادات الحيوية) في التجارب التي أجريت على القرود وبعض المرضى في جنوب شرق آسيا ، وكانت النتائج على ما يبدو مشجعة. وفي الحقيقة يرجع تاريخ المحاولات الأولى لاستخدام الصادّات ضد البرداء إلى الخمسينات عندما أحدثت هذه الأدوية ثورة في علاج السفلس والداء العليقي (اليوز) ، والحمى الراجعة والطاعون ، وأخماج الريكتسيات. وبعد إعادة تقييم هذه الأدوية تبيّن أن للتراسيكلينات بعض الفعالية ولكن فقط إذا أعطيت بعد إعطاء الكينين.

وقد سبق ذكر برنامج تحري الأدوية الذي نفذ بالولايات المتحدة الأمريكية. والظاهر أن أكثر الأدوية نجاحا في المستقبل للوقاية من البُرداء وعلاجها سوف يكون من نتاج هذا المشروع الطويل الأمد. وقد أعدّ هذا البرنامج بمعرفة معهد والتر ريد للبحوث التابع للجيش وذلك لتحرّي المركبات المتاحة من مصادر مختلفة ، وتخليق المركبات الجديدة المرتجاة. وخلال الأعوام

الاثنى عشر الماضية تم تحرّي أكثر من ٢٥٠٠٠٠ مركّب في اختبارات أولية استخدمت فيها الفئران المصابة بالمتصورة البرغية P. berghi. وقد اختير نحو ١٧٠ مركباً من أكثر هذه المركبات فعالية لإجراء تجارب متقدمة على النسانيس المصابة ببرداء القرود. وأجريت بعد ذلك دراسات دوائية (فارماكولوجية) وسمومية على بعض المركبات المنتقاة ، كما أجريت اختبارات سريرية (اكلينيكية) وميدانية على المركبات التي أعطت أفضل النتائج. وبحلول عام ١٩٧٤ كانت التجارب قد اكتملت بالنسبة لأحد عشر دواءً من الأدوية الستة والعشرين الجديدة وتوليفاتها combinations ، ومن بين هذه الأدوية ثبت أن لعدة منها مفعولاً فائقاً ضد المتصورة المنجلية المقاومة للأدوية. ولابد من ملاحظة أن صعوبة إجراء التجارب على حالات بُرداء الانسان ترجع إلى مقدار وتعقيد المعلومات قبل السريرية المطلوبة الآن ، وإلى الحرص الشديد الذي تتم به أمثال هذه التجارب.

وكان من نتيجة هذا البرنامج الشامل للبحوث ظهور أربع مجموعات كيميائية جديدة كأدوية قيّمة يحتمل أن تصلح مضادات للبُرداء وهي : (١) مركبات ٤ ــ كينولين ميتانول (٢) مركبات ٩ ــ فينانترين ميتانول (٣) مركبات ٢ ، ٤ ــ ثنائي أمينوكوينازولين (٤) مركبات ٢ ، ٤ ــ ثنائي أمينوتريازين. وكان أول هذه الأدوية الجديدة هو أحد مشتقات ٤ ــ كينولين ميتانول (WR 142490) ويحمل الآن الاسم الجنيس generic : مفلوكين mefloquine.

وقد أدّت التجارب الموسعة على هذا المركب التي أجريت على مجموعات مصابة بالعدوى بصورة طبيعية إلى نتائج طيبة. وعلى الرغم من أن المفلوكين ليس متوافراً بعد للاستعمال العام ، فإنه هو وبعض المركبات الهامة الأخرى (مركبات ٩ ــ فينانترين ميتانول ومركبات ٤ ــ بيريدين ميتانول) تعتبر دلائل حسنة على حدوث مزيد من التقدم في المعالجة الكيميائية للبرداء بصفة عامة ، وعلاج إصابات المتصورة المنجلية المقاومة للأدوية بصفة خاصة.

وفي الوقت نفسه حدث تقدم كبير في طرق الكشف عن وجود ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ، وذلك باستخدام التجارب المخبرية التي طوّرها ريكمان. وكان لملاءمة هذه الاختبارات وسهولتها ميزة كبرى في تقييم التوزّع الجغرافي ودرجة المقاومة ممّا يبدو ذا تأثير على التجمعات السكانية في كل مكان ، وإن كان ذلك بمعدل أبطأ مما يمكن توقّعه. وقد وردت تقارير عن وجود مقاومة المتصورة المنجلية لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين في شرق

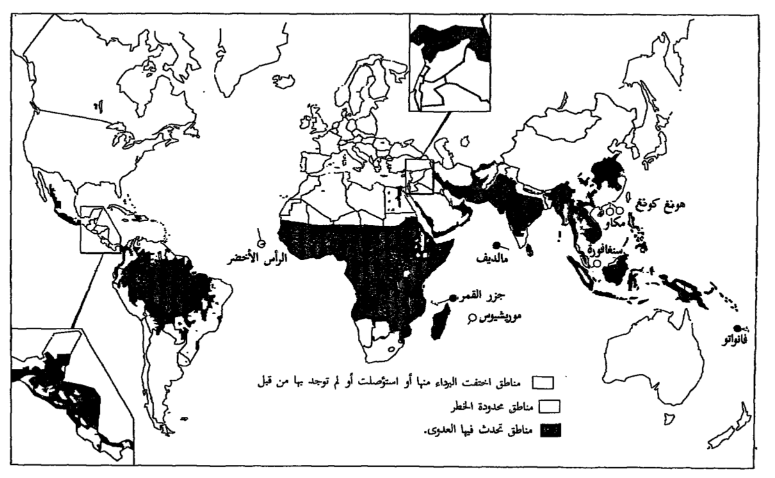
أفريقيا ، وبنغلاديش ، وبورما ، والصين ، والهند ، وبابوا غينيا الجديدة ، والفلبين ، وجزر سليمان ، وفانواتو (قديما هيبريدز الجديدة) بالإضافة إلى المناطق المصابة مِنْ قِبَل في شمال أمريكا الجنوبية وجنوب شرق آسيا ، رغم أن هذه الظاهرة ليست واضحة إلا في جزء من المنطقة وذلك في معظم الحالات.

وعلى الرغم من الاحتمال البعيد للتوصّل إلى لقاح مضاد للبرداء ، والتقدم الحقيقي في المناعيات التطبيقية ، فلا شك أننا سوف نعتمد في المستقبل المنظور على طرق المعالجة الكيميائية المتاحة الآن وفي المستقبل في الوقاية من البُرَداء وعلاجها.

ويسبّب وضع البرداء في جميع أنحاء العالم (الشكل ١) قلقاً متزايداً. ويبيّن عدد حالات البُرَداء في جنوب آسيا وأمريكا الوسطى خلال الأعوام القليلة الماضية حدوث زيادة حادة ، كما ارتفع عدد حالات البُرَداء الوافدة إلى بلدان المناطق المعتدلة كل عام. ويرجع ذلك إلى الزيادة في حركة السكان عن أي وقت مضى ، وأيضا إلى وضع البرداء المتردي في العديد من البلدان النامية في المناطق المدارية. ففي نهاية عام ١٩٧٩ كان هناك ٢٣٥٠ مليون نسمة تقريبا تعيش في مناطق لم يتم فيها بعد وقف عدوى البرداء. ومازال سدس هؤلاء السكان على الأقل يعيشون في مناطق لم تتخذ فيها أي تدابير منظمة ضد البرداء وعلى الأخص جنوبي الصحراء الأفريقية.

وتبيّن هذه الأرقام أفضل من أي مؤشر آخر ، أن استئصال البرداء عالمياً مهمة بالغة الصعوبة مهما كان ذلك مرجوّاً ، وأن من المهام الرئيسية اليوم ألّا نفقد المكاسب التي تحققت خلال العقود السابقة.

كما أن تاريخ المعالجة الكيميائية للبرداء خلال هذا القرن ، يُبرز أهمية التعاون الوثيق بين البحوث الأساسية في المؤسسات العلمية أو غيرها ، والبحوث التطبيقية التي تجريها صناعة الأدوية ، والأنشطة الميدانية التي تشارك فيها السلطات الصحية الوطنية والدولية. وينطوي مثل هذا التعاون على أفضل آمال النجاح في مكافحة واحد من أقدم الأمراض التي يعاني منها العالم وأكثرها إضعافا للناس وأوسعها انتشارا من بين أمراض المناطق المدارية.



الشكل ١ ـــ وضع البُرداء (الملاريا) في العالم عام ١٩٨٠

الفصـل الثانـي

الجوانب الأساسية للمعالجة الكيميائية للبرداء

الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية للبرداء

مازالت المبادىء التى تحكم المعالجة الكيميائية للبرداء مستمدةً من المفاهيم الرئيسية التي استرشد بها بول إرليخ فى دراسته الرائدة في نهاية القرن التاسع عشر. وقد افترض إرليخ أن الجراثيم الممرضة والطفيليات تملك سلسلة كاملة من المستقبلات الكيميائية التي تختلف من نوع لآخر ، وأن بعض هذه المستقبلات ليس له شبيه في الانسان. وعلى ذلك فإن المركّب الكيميائي الذي يعمل بصفة خاصة ضد الطفيلي بدون أن يلحق أي ضرر بالثّوِيّ host يمثّل علاجاً أمثل.

وفي البحث الذي أجراه إرليخ على هذه المركبات الفعالة في المعالجة الكيميائية تأثّر بمفهومين هما : (١) مفهوم الدواء الذي يمكن أن يقضي على كل الطفيليات في جرعة واحدة (٢) ومفهوم مَنْسب index المعالجة الكيميائية. وكان المفهوم الثاني مبنيا على افتراض أنه لا يوجد مركّب كيميائي غريب يمكن أن يكون غير ضارّ بالانسان على الإطلاق ولكنه سوف يكون مقبولًا بدرجة أكبر كلما زادت جرعة الدواء التي يحتملها جسم الثوي host بالنسبة لأقل جرعة كافية للتخلص من الطفيلي.

ولذلك فإن مفهوم الفعالية الانتقائية لمركّبات المعالجة الكيميائية يجب أن تراعى فيه الناحيتان الكمية والكيفية. فللأدوية المضادة للبرداء والمتوافرة حالياً مدى محدد تحديداً جيداً من حيث الفعالية ضد الأنواع المختلفة من طفيليات البرداء في الحيوان والانسان ، كما أن لها درجة متفاوتة من الفعالية ضد مختلف أطوار نمو المتصورات Plasmodia في الثّوِيّ الفقاري والناقل اللافقاري. ولذلك فان تقييم أى مركب مضاد للبرداء لابد أن يعتمد على معرفة دورة حياة المتصورات وفعالية مجموعات المركبات على الأطوار المختلفة لهذه الدورة.

إن فعالية أيّ دواءٍ مضادٍ للبرداء لا تتوقف فقط على التأثير النوعي له على نوع معين أو ذرّية strain معينة من طفيلي البرداء ، بل أيضا على عوامل تتعلق بالثّوِيّ host مثل سرعة الامتصاص ، ودرجة تركيز الدواء في المصوّرة (البلازما) وفي الكريّات الحُمْر وتوضُّعه في الأنسجة ، وكذلك سرعة تدرّكه degradation وإفراغه excretion. كما أن استجابة الثّوِيّ البشري تتأثر أيضا بأي سابقة له مع طفيلي البرداء ، ممّا يكون له تأثير على حالته المناعية.

وهكذا فإنه من الضروري أن يؤخذ في الحسبان كل من الدواء والطفيلي والثّوِيّ.

طفيليات البرداء ومسار العدوى

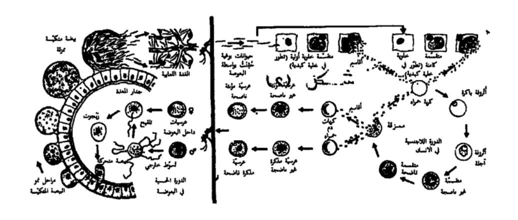
تنتمي طفيليات برداء الانسان الى رتبة البَوَائغ الدموية Haemosporidia من فصيلة المتصوّرات Plasmodiidae ، وجنس المتصوّرة Plasmodium. ولهذه الطفيليات الخصائص التالية كما عرّفها غارنهام (١٩٦٦) : فهي تمرّ بدورة واحدة من الانقسام اللاجنسي (اللاتزاوجي) في الأنسجة (تكاثر تقسّمي schizogony خارج الكريات الحُمر) ودورة أخرى ينتج عنها انتاج بعض الأصبغة وهي الانقسام اللاجنسي في الكريات الحُمَر (تكاثر تقسّمي داخل الكريات الحُمر) في الثّوِيّ الفقاري. كذلك تمر هذه الطفيليات أيضا بتطور جنسي (تكاثر تَبوُّغي sporogony) في جسم البعوضة.

ويمكن تقسيم جنس المتصوّرة Plasmodium كذلك إلى جُنيْسَيْن subgenera هما : المتصورة Plasmodium على الخصوص واللافرانيّة Laverania. ويشمل هذا الأخير المتصورة المنجلية P. Falciparum التي تحدث فيها المتقسمات schizontes خارج الكريات الحُمْر لمدة جيل واحد فقط ، وتكون عرسيّات gametocytes هذا النوع هلالية الشكل. أما جُنَيْس المتصورة فيشمل كلًا من المتصورة النشيطة P.Vivax والمتصورة البيضوية P. ovale والمتصورة الوبالية P. malariae وهي تسبب البرداء الثِلث tertian الحميدة ، والثِلْث البيضَوية ، والرِبْع quartan على التوالي.

ويبدأ تطور كل من الأنواع الأربعة للمتصورات البشرية بالمرحلة التي يتم فيها دخول الحيوانات البوغية sporozoites مباشرة في الدورة الدموية عن طريق لدغة بعوضة (إنفيلة Anopheles) مصابة infected ، ومنها إلى الكبد حيث ينمو ويتكاثر في الخلايا المَتْنِيَّة parenchymatous. ويكتمل هذا التكاثر التقسّمي النسجي السابق للكريات الحُمْر قرب نهاية دور حضانة العدوى عندما تنطلق أعداد كبيرة من الأقاسيم merozoites

النسجية الناتجة عن تمزّق المتقسمات schizonts النسجية في مجرى الدم. وفي هذا الشكل يغزو الطفيلي الكريات الحُمر وينمو ويتكاثر بصفة دورية بدءاً بالأتاريف trophozoites الى المتقسّمات الدموية الناضجة وذلك بحسب نوع الطفيلي ، وتظهر نتيجة لذلك جميع الأعراض السريرية للمرض. وتتطور بعض الأشكال داخل الكريات الحُمْر إلى نوعين من الطفيليات الجنسية (العرسيات gametocytes) يتم اتحادهما بعد انتقالهما إلى الإنفيلة الأنثى المناسبة إثر مصّها لدم انسان مصاب. وأخيراً ، وبعد المراحل المتدرجة للبيضة المتحركة ookinete والبيضة المتكيّسة oocyst يتم إنتاج أعداد كبيرة من الحيوانات البوغية sporozoites التي تُخزّن فى الغدد اللعابية للإنفيلة Anopheles والتي تسبّب انتقال المرض عندما تُحْقَن في دم ثويّ host بشري جديد (الشكل ٢).

الشكل ٢ — دورات تنامي طفيليات البُرَداء (الملاريا) في الأنافيل وفي الانسان
مفعول الزمر المختلفة من الأدوية المضادة للبرداء في
الأجزاء المختلفة من كــل دورة[1]



(١) عن **مصطلحات البرداء واستئصال البرداء** ، منظمة الصحة العالمية (١٩٦٣) جنيف.

وتحدث الدورة الآنفة الذكر في الأنواع الأربعة من طفيليات برداء الانسان ، وتنتهي عند هذا الحد بالمتصورة المنجلية P. Falciparum. وقد كان الاعتقاد أن بعض أنواع الأقاسيم merozoites الناتجة عن التكاثر التقسّمي النسجي قبل الكريات الحُمْر تدخل خلايا الكبد مرة أخرى وتستمر في تطورها كأشكال ثانوية خارج الكريات الحمر ، وتكون هذه الأشكال سببا في ظهور نكسات البرداء بأعراضها السريرية.

والآن يواجه هذا الافتراض الخاص بالنضج الثانوي الدوري وعودة غزو المتقسّمات schizonts النسجية تحدياً شديداً ، كما أن هناك دلائل أخرى على حدوث مرحلة نسجية كامنة (الهاجعات hypnozoites) في الخلايا الكبدية في حالتي المتصورة النشيطة P. vivax والمتصورة البيضوية P. ovale . أما المتصورة الوبالية P. malariae ، فقد أوضحت دلائل حديثة عدم وجود تكاثر تقسّمي ثانوي خارج الكريات الحُمْر في هذا النوع من المتصورات ، وأن «نكسات» حمج المتصورة الوبالية ربما يرجع السبب فيها إلى أشكال في الكريات الحمر متبقية في الجسم مدة طويلة.

وقد يكون لبعض إصابات المتصورة النشيطة السائدة في شمال وشمال شرق أوروبا أدوار حضانة تمتد إلى ٨ ــ ١٠ أشهر. أما كون طول أدوار الحضانة هذه يرجع إلى الأعداد القليلة جدا من الحيوانات البوغية sporozoites المزروقة عند العدوى أو إلى صفة متأصلة للمتصورة ، فمازال مثاراً للجدل. وعلى أساس هذا الفرض الأخير أعطى بعض المؤلفين لهذا النوع من المتصورات الاسم النوعي الفرعي المؤقت المتصورة النشيطة المشتية P. vivax hibernans. ومع ذلك دلّت الدراسات الحديثة على أن المتصورة النشيطة P. vivax نوع متعدد الأشكال له نمطان من الحيوانات البوغية sporozoites هما (الحيوانات البوغية السريعة tachysporozoites والحيوانات البوغية البطيئة bradysporozoites) ينتج عنهما دور حضانة قصير أو طويل ، ويتوقف ذلك على النسبة العددية للنمطين اللذين تنقلهما البعوضة.

إن الفترة التي تستغرقها مرحلة ما قبل الكريات الحمر والتي تؤثر على طول دور الحضانة تكون عادة قصيرة في حالتيْ المتصوّرة المنجلية (٥٫٥ ــ ٧ أيام) والمتصوّرة النشيطة (٦ ــ ٨ أيام) ، وأطول نوعاً ما في حالة المتصوّرة البيضوية (٩ أيام) وأطول ما تكون في حالة المتصوّرة الوبالية (١٣ ــ ١٦ يوماً). ولهذه الاختلافات تأثير على أسلوب معالجة البرداء. وعلاوة على ذلك تختلف الأنواع الأربعة أيضا في عدد الأقاسيم merozoites النسجية التي تنطلق من المتقسمات schizonts الكبدية بعد النضج : فهو يبلغ نحو ٤٠٠٠٠ من كل متقسّمة بالنسبة للمتصورة المنجلية ، ونحو ١٥٠٠٠ بالنسبة للمتصورة البيضوية ، وأكثر من ١٠٠٠٠ بالنسبة للمتصورة النشيطة ، و ٢٠٠٠ بالنسبة للمتصورة الوبالية. ويفسر العدد الكبير من الأقاسيم التي تنطلق من المتصورة المنجلية ودور الحضانة القصير ارتفاع مستويات الطُّفَيْلَمية parasitemia أي وجود الطفيليات في الدم والأعراض الشديدة التي ترى غالبا في هذه الحالات .

ويشمل المصطلح التقليدي «دور الحضانة» ، المدة ما بين يوم الإصابة بالعدوى ويوم ظهور الأعراض السريرية (العلامات الأولية أو هجمة الحمى). ويجب التمييز بينها وبين مرحلة ما قبل الوضوح **prepatent** ، وتمثل الوقت الذى ينقضي بين العدوى وأول ظهور للمتصورات في الدم المحيطي ، وهناك أيضا مرحلة ما بعد الوضوح **postpatent** وفيها تكون الطفيليات موجودة في الدم بأعداد قليلة بحيث لا يمكن اكتشافها بالفحوص المجهرية العادية لواحدة أو أكثر من شرائح الدم.

وتظهر بعد هذه الأدوار الأعراض السريرية (الاكلينيكية) التي غالباً ما تصاحبها طُفيْلمية واضحة (وجود الطفيليات في الدم) وتتكون الهجمة الأولى من عدد من الانتيابات paroxysms ، إن لم يتم علاجها في هذه المرحلة ، يتبعها عادة دور يتأثر خلاله سير المرض بمدى الاستجابة المناعية للثويّ host.

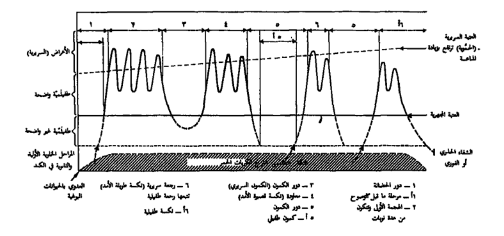
ويتوقف حدوث النوبة على توقيت التكاثر التقسْمي لجيل من طفيليات الكريات الحمر (ومن هنا كانت تسمية البرداء بالثِلْث أو الربْع). ويبدو أن هناك أيضا كمية معينة من الطفيليات يسبب وجودها في الدم ظهور أعراض الحمى. وتتفاوت هذه الكمية تفاوتاً كبيراً بين مختلف المرضى بحسب درجة مناعة كل منهم.

وكثيراً ما يلي الهجمة الأولى هجمات أخرى على فترات ، وتسببها نفس الاصابة الأصلية وقد حُدّدت هذه الهجمات اللاحقة (النكسات relapses) من قِبَل عدد من المؤلفين بالنسبة لوقت حدوثها إما في شكل **معاود** recrudescences (نكسات قصيرة الأمد ترجع إلى بقاء بعض الأشكال الخاصة بالكريات الحمر على قيد الحياة) أو **رجعات** recurrences (نكسات طويلة الأمد). وقد تم مؤخراً الربط بين النكسات في حالة برداء المتصورة النشيطة P. vivax وبين التكوين الآجل للمتقسّمات النسجية من «الهَوَاجع hypnozoites» الكامنة التي تنتجها بعض الحيوانات البوغية (انظر الشكل ٢). وقد صُنّفت أخماج المتصورة النشيطة إلى ثلاثة أنماط أو أكثر لكل منها توزع جغرافي خاص به ، وذلك بناء على أنماط النكسات ، ووجود أو غياب أعراض تصاحب النكسات ، وطول دور الحضانة الخاص بالاصابة الأولية. ويطلق على النكسات التي لا تصاحبها أعراض اسم **النكسات الطفيلية** ، كما تعرف غالبا الفترات التي تنقضي بين كل نكسة وأخرى بأدوار **الكمون** (**الشكل ٣**).

إن طول فترة الاصابة بالعدوى الطبيعية للبُرَداء في الانسان التي لا تعالَج ، أو التي تعالَج بصورة جزئية ، لها تأثير على الوقاية منها وعلاجها. ومن المسلّم به عادة أن مدة

الاصابة بالمتصورة المنجلية نادراً ما تتجاوز السنة ، وأن حالات الاصابة بالمتصورة النشيطة (وربما المتصورة البيضَوية) تنتهي عادة خلال ٣ أو ٤ سنوات. ومن ناحية أخرى قد تبقى حالات العدوى بالمتصورة الوبالية P. malariae عدة سنوات. وقد سجّلت بعض حالات من «نكسات» البرداء الربْع quartan التي حدثت بعد ٣٠ ــ ٤٠ سنة من العدوى الأصلية. ولذلك يجب توخي الحذر عند تقييم الشفاء الجذري من البرداء الربْع ، المبنيّ على الأساس الزمني فقط.

الشكل ٣ ــ رسم بياني لمسار البُرداء (الملاريا) يبيّن الفرق بين النكسات والرجعات (١)



(١) نقلا عن : مصطلحات البرداء واستئصال البرداء ، منظمة الصحة العالمية ، (١٩٦٣) ، جنيف

دور المناعة في المعالجة الكيميائية للبرداء

يمكن تعريف المناعة ضد البرداء بالقدرة على مقاومة العدوى ، وهي القدرة الناجمة عن جميع الأحداث المتشاركة في القضاء على المتصورات Plasmodia أو الحدّ من تكاثرها. وتشمل أيضا العوامل التي تقيد الآثار الناتجة عن مهاجمة طفيليات البرداء للكائن الحي ، وتساعد على تجديد الأنسجة التالفة.

والمناعة نوعان : مناعة طبيعية natural ومناعة مكتسبة acquired. **فالمناعة الطبيعية** ضد البُرداء خاصية متأصّلة في الثَويّ host أو هي حالة من الحِرَان أو الردّ الفوري المثبِّط لدخول الطفيلي ، ولا تتوقف على أي إصابة سابقة به. وكمثال على هذه الحالة المقاومة الطبيعية للانسان ضد العدوى بمتصورات الطيور أو القوارض.

وهناك عدة ملامح وراثية لمقاومة بعض أنواع البرداء. فعلى سبيل المثال ان الاستعصام insusceptibility الجزئي على العدوى بالمتصورة النشيطة عند المجموعات الأثنية (العرقية) السوداء له علاقة على ما يبدو بعدم وجود معيّنات دافي Duffy determinants في الكريات الحمر في هذه المجموعات ، بينما تنتشر هذه المعيّنات في المجموعات الاثنية الأخرى.

ومن الصعب تفسير ارتفاع نسبة حدوث حالات الهيموغلوبين س الشاذة (خلايا الهيموغلوبين المنجلية أو Hb S) في أجزاء عديدة من العالم وعلى الأخص في أفريقيا ، نظراً لأن هذه العلّة الوراثية في شكلها المتماثل (س س) تكون قاتلة في نهاية الأمر ، كما في حالة فقر الدم ذي الخلايا المنجلية ، رغم أنه يبدو غير ضار نسبيا في شكله المتغاير الزيجوت heterozygous (أ س) الذي ينجم عنه تمنجل sickling الكريات الحمر عندما تقل نسبة الأكسجين. إنّ تشابه التوزيع الجغرافي لكل من الهيموغلوبين س والتوطّن الشمولي للبرداء المنجلية يسترعي الانتباه ، وقد قيل أن استمرار التواتر المرتفع للهيموغلوبين س بين السكان قد يرجع إلى الميزة الانتقائية التي يقدمها الزيجوت المتغاير ضد الآثار المؤذية adverse للبرداء المنجلية. ويلقى هذا الافتراض الآن قبولا شاملا. على أن الآلية التي يحمي بها الهيموغلوبين المنجلي حامِلَهُ جزئياً من الآثار الوخيمة للبرداء المنجلية غير مفهومة تماماً ولكن يبدو أن الكريّة الحمراء المصابة والتي تنزع نحو الشكل المنجلي عندما يقل الأكسجين ، يتم التخلص منها بسرعة أكبر بواسطة البَلَاعم macrophages وسائر خلايا الجملة الشبكية البطانية.

reticulo - endothelial system. وتدل الدراسات الحديثة على أن للهيموغلوبين س أثراً ضاراً على تكاثر المتصورة المنجلية ، ممّا يؤثر على كلٍ من غَزْو الطفيلي للكرية الحمراء ونموّه داخلها. بيد أنه ليس من الضروري أن يحدث للخلية المعنيّة تَمَنْجُلٌ فعلي.

وليس هناك دليل واضح على أن الضروب variants الوراثية الأخرى للهيموغلوبين ، كالهيموغلوبين س (C) أو الهيموغلوبين ف (F) (الجنيني) أو الهيموغلوبين ى (E) يوفر أي وقاية من برداء المتصورات المنجلية.

ويبدو أيضا أن العوز الوراثي في إنظيم نازعة هيدروجين الغلوكوز ٦ ــ فسفـات G6PD له أيضاً أثر واقٍ من الإصابة الشديدة بالمتصورة المنجلية. ويبدو أن هذا الخلل في إنظيم الكرية الحمراء غير ضار ما لم تواجه الكريات الحمر تحدّياً ما يتمثل عادة في تعرضها لشتى الأدوية (بما فيها السلفوناميدات والبريماكين). وعَوَز الإنظيم G6PD خَلّة trait وراثية مرتبطة بالجنس تتجلّى في الذكور. وهناك أشكال مختلفة عديدة لهذا المرض الإنظيمي. على أن البيّنات على الأثر الواقي لعوز هذا الإنظيم ضد البرداء ليس في مثل قوة البينات على أثر الهيموغلوبين س.

والمناعــة المكتسـبة إما أن تكون فاعلة active أو منفعلة passive. **والمناعـة الفاعـلة** تمثل تعزيزاً للآلية الدفاعية للثّوِيّ host نتيجة تعرضه السابق للكائن المُمرض. ويتم اكتساب **المناعة المنفعلة** بانتقال المواد الواقية من الأم إلى الطفل قبل الولادة أو بعدها ، أو بحقن مثل هذه المواد الموجودة في مصل الأشخاص ذوي المناعة. وهناك دلائل قوية على هذه **المنـاعـة الولاديـة** congenital (أو **الوليـديـة** neonatal) في الأطفال المولودين لأمهات ذوات مناعة عالية في أرجاء من العالم تتوطن فيها البرداء.

هذا وإن الحماية التي يكتسبها الثّوِيّ ضد عودة الإصابة بذرّيّة strain مماثلة لنوع معين من طفيلي البرداء ، تدوم مدداً مختلفة ، ويتوقف ذلك على درجة ومدة الاستجابة المناعية للمُسْتضد antigen. ولكن الأثر الواقي تجاه نوع من المتصورات يختلف عن ذلك النوع الذي سبّب الإصابة الأولى يكون ضئيلاً ، إن وُجد.

وفي المناطق التي تتوطّن فيها البرداء بدرجة عالية حيث يستمر انتقال المرض في أغلب السنة ، تنشأ لدى السكان درجة عالية وممتدة من الاستجابة المناعية ، مع وجود عدد قليل جداً من طفيليات البرداء بشكل دائم في العديد من الأفراد ولاسيما بين البالغين. وهذه الحالة من المقاومة في الثّوِيّ الذي سبق أن أُصيب بالمرض المصحوب بوجود الطفيليات في الدم دون أعراض ، تعرف **بالمناعة المصاحبة** premunition. وتكتسب هذه الحالة من المناعة الجماعية

ببطء ، حيث يعاني الرضّع وصغار الأطفال معاناة شديدة من البُرداء ، ويموت الكثيرون منهم. ومع ذلك فإن من يعيشون حتى سن البلوغ تبدو عليهم بيّنات بسيطة على الآثار المؤذية للخمج الموهن.

وتنشأ المناعة ضدّ البرداء عقب غزو الجسم بأشكال طفيليات المرض الموجودة بالكريات الحمر[١] ، ولا يوجد دليل مقنع على أن للمراحل الموجودة خارج الكريات الحمر أي أثر هام على الاستجابة المناعية. ولا توجد أي استجابة خلوية لمراحل الطفيلي هذه في الكبد.

ويتوقف الأساس البدني للمناعة ضد البرداء على مفعول كل من **العوامل الخلوية والخلطية** humoral على الرغم من أن الأحوال الفيزيولوجية للثويّ host تقوم أيضا بدورٍ ما وإن تكن المعرفة به محدودة.

وتتمثل العوامل الخلطية بالأضداد antibodies (الأجسام المضادة) التي توجد في الدم وتشمل : الطاهيات opsonins ، والمرسّبات precipitins ، والراصّات agglutinins. وأهم الأضداد الواقية تحملها أجزاء الغاماغلوبُلين في المصوّرة (البلازما). أما العوامل الخلوية فهي البَلاعِم macrophages وسائر الخلايا التي تنتجها الجملة الشبكية البطانية (أو البلعمية اللمفاوية) في الطحال والكبد والنقيّ (نخاع العظم) ، وتمر بمرحلة تكاثر مكثفة بعد العدوى بالبرداء مباشرة. والمفعول البلعمي لهذه الخلايا التي تتخلص من عدد كبير من الطفيليات ، يعتبر بحق أحد الطرق الدفاعية الرئيسية. وقد تحسنت معرفتنا مؤخراً باعتماد كل من العوامل الخلوية والعوامل الخلطية بعضها على بعض اعتماداً متبادلاً.

فهناك ميل في الوقت الحاضر إلى اعتبار الاستجابة المناعية ظاهرة متكاملة تشمل اللمفاويات التائية T lymphocytes واللمفاويات البائية B lymphocytes. فاللمفاويات التائية والتي تشمل أغلب اللمفاويات الجائلة في الدورة الدموية ، تنتج الأرومات اللمفاوية lymphoblasts التي لديها المقدرة على تسميم خلايا المتصورات التي تتعرف عليها. وهذه الأرومات اللمفاوية لا تقوم بتخليق الأضداد (الأجسام المضادة) ولكنها تحرّض اللمفاويات البائية والمصوّريات plasma cells المشتقة منها على تكوين الأضداد. والتعرّف على المستضد antigen الذي يسبق إنتاج الأضداد antibodies يتم أيضا بمساعدة البلاعم macrophages وبفعل الطاهيات opsonins.

(١) إن تأثير المناعة المكتسبة على سير الإصابة بالبرداء موضح في الشكل ٣ بارتفاع العتبة السريرية (الاكلينيكية).

وقد تم التعرف على عدد من الأجزاء المستضدّية الذوّابة ، في أخماج البُرَداء المنجلية ، وجرى تصنيفها إلى ع (عَطوب) و ق (مقاوم) و ث (ثابت) [S, R, L] وذلك على أساس صمودها للحرارة.

كذلك اكتشفت أضداد البرداء (الأجسام المضادة للملاريا) في مصول الأشخاص المصابين بالمرض وذلك عن طريق الاختبار التألّقي fluorescent غير المباشر للأضداد ، وطرائق الترسّب المناعي immunoprecipitation والاختبارات المصلية الأخرى. وتم التعرف على المفعول الضدّي في أجزاء الغلوبُلينات المناعية (ج ، م ، أ) في المصول المنيعة ، وعلى وجه الخصوص في جزء الغلوبلين المناعي ج. أما العوامل التي تحدّد صنف الغلوبُلين المناعي في الأضداد المخلّقة من قِبل الخلايا البائية رداً على المستضدات البُرَدائية فليست معروفة.

وقد بيّنت الدراسات التي أُجريت على متطوعين غير منيعين أن التركيزات المصلية من الغلوبُلينات المناعية ج ، م ، أ ، ترتفع بعد مدة قصيرة من بداية التطفل على الدم. ويزيد النوعان ج ، م أكثر مما يزيد النوع أ ، ويدوم النوع ج مدة أطول.

وعلى الرغم من أن العامل النوعي الواقي المضاد للمتصورات يمثل مجرد جزء صغير من الغلوبُلين المناعي ج فإنه يمكن أن ينتقل انتقالاً منفعلاً ، عن طريق حَقْن كمية كبيرة من النوع ج الموجود في مصل الإنسان المنيع. وفضلاً عن ذلك فإن النوع ج موجود بكميات كبيرة في مصل المواليد الأفارقة الذين لديهم بعض المقاومة المؤقتة ضد عدوى البرداء نتيجة انتقال هذه المقاومة عبر المشيمة من أمّ منيعة.

هذا وإن عمل المناعة الواقية ضد البرداء يبدو أفضل ما يكون في مناطق أفريقيا المدارية حيثُ التوطّنُ الشمولي. ورغم كثرة عدوى المشيمة فإن البُرَداء الولادية congenital نادرة الحدوث بسبب انتقال الأضداد النوعية من الغلوبلين المناعي ج من دم الأم عبر المشيمة قبل الولادة. على أن هذه المناعة المكتسبة بصورة منفعلة لها طبيعة مؤقتة. فبعد الشهور الأربعة أو الستّة الأولى من العمر يتعرض العديد من صغار الأطفال لدرجة عالية من طفيليات الدم ، ولحالات مرضية سريرية شديدة تؤدي إلى حدوث معدل مرتفع للوفاة ، بينما تكون الحالات المرضية السريرية أقل انتشاراً بين الأطفال الأكبرين سنّاً ولكن تنتشر بينهم حالات تضخم الطحال وطفيليات الدم. أما في البالغين فتصبح طفيليات الدم أقل حدوثاً وأقل كثافةً ، كما تندر حالات المرض السريري ، ويكون تضخم الطحال المحسوس قليل الحدوث.

إن الأضداد المنتشرة على نطاق واسع وبعيار مرتفع في أمصال دم المولودين لأمهات ذوات مناعة عالية تتلاشى تدريجا في الأشهر الأولى من العمر ، وتنخفض عياراتها. وفي العام الثالث ، ونتيجة للاصابة بالعدوى ، فقد تصل نسبة انتشار طفيليات الدم إلى ١٠٠٪ ويرتفع عيار الأضداد ببطء إلى أعلى مستوى في أوائل فترة البلوغ ، ويبقى بعد ذلك عند هذا المستوى المرتفع. وهذا الشكل من الارتباط بين العمر وعيار الأضداد في المجتمعات المختلفة يعد طريقة هامة لتقييم مدى توطنّ البرداء ، ومدى نجاح أنشطة مكافحة المرض.

إن العوامل المناعية في البرداء تكون موجّهة على الخصوص ضد أشكال المتصورات الموجودة في الكريات الحمر ، بينما لا يبدو أن المراحل الموجودة خارج الكريات الحمر في الكبد تتأثر بالاستجابة الخلطية أو الخلوية للآلية الدفاعية. ونظراً للأثر الواقي للمناعة ضد البُرداء المكتسبة أثناء الإصابات السابقة فقد وجد بصفة عامة أن استخدام الأدوية المضادة للبرداء في أشخاص سبق تعرضهم للمرض له مفعول وقائي وعلاجي أكثر وضوحاً منه في الأفراد عديمي المناعة. ومع ذلك فإنه لا يمكن أن تقاس بدقة كافية درجة المناعة المكتسبة طبيعياً على الرغم من أنها ترتبط عادة بطول مدة التعرض للخمج ، أي عمر الشخص المعنيّ في منطقة عالية التوطّن. والمناعة المكتسبة أكثر ما تكون فعّالةً ضد الإصابة بنفس نوع وذرية الطفيلي ، رغم أنها فعّالةٌ إلى حد ما ضد الأنواع والذراري الأخرى من المتصورات.

الكيمياء الحيوية لطفيليات البرداء وتقييم مفعول مضادات البرداء

هناك صعوبات كثيرة تعترض دراسة الاحتياجات الكيميائية الحيوية للمتصورات البشرية plasmodia ، وذلك بسبب ضرورة أن تعيش طفيليات البرداء داخل الخلايا. ومع ذلك فإن البحوث التي أُجريت على متصوّرات الطيور والقوارض والقرود وفّرتْ معلومات كثيرة يمكن تطبيقها ، بل لقد طبقت فعلًا ، على طفيليات بُرداء الانسان. وقد تم تجميع قدر كبير من المعلومات عن طبيعة توزع مختلف المواد في مراحل حياة المتصورات ، واحتياجاتها الغذائية ، وسُبُلها الاستقلابية (الأيضية). والعلاقةُ بين هذه الدراسات وبين إنتاج المركبات الخاصة بالمعالجة الكيميائية واضحةٌ بما لا يحتاج إلى تأكيد.

والتفاعلاتُ الرئيسية التي تشتمل عليها عملية الاستقلاب metabolism في المتصوّرات هي : (١) فسفرة الغلوكوز وهي التي تمد الطفيلي بالطاقة اللازمة (٢) عمليات الأكسدة وهي التي تستمر بواسطة الهيموغلوبين المؤكسد في خلايا الثَّوِيّ host (٣) التقويض الإنظيمي لجزء الغلوبين في الهيموغلوبين إلى حموض أمينية وببتيدات (٤) تخليق الشحميات. ومن بين المواد غير العضوية فإن دراسة قَبْط uptake المتصورات للفسفور والاستفادة منه اكتسبت اهتماما خاصا ، وذلك لما لهذا العنصر من دور في تكوين الحمضين النويين : حمض الريبونيوكلييك أو الرّنا R N A ، وحمض الدي أوكسي ريبونيوكلييك أو الدنا D N A. وقد تم توضيح الدور الذي تؤديه السكريات في عملية التنفس لبعض أنواع المتصورات. ويبدو أن هناك عدداً من الإنظيمات التي تقوم بتحفيز التفاعل الأساسي في سلسلة تحلل السكريات كما بيّنها مخطط إمبدن ــ مايرهوف ــ برناس لتحويل الغلوكوز إلى لاكتات. وقد تم التوصل إلى بيّنة على وجود دورة الحموض الثلاثية الكربوكسيل (دورة كربس) في الاستقلاب الهوائي للسكريات ، وذلك في عدد من أنواع الطيور ، مع أن بعض متصوّرات الثدييات ليست لديها الإنظيمات ذات الصلة. كذلك فإن البيّنات الخاصة بسبيل فسفات البنتوز في عملية التحلل السكري الهوائي ظلت محل خلاف. أما المعلومات الخاصة بالنظام الوظيفي لإنظيم أكسيداز السيتوكروم فهي غير كاملة على الرغم من وجوده على ما يبدو في المتصورة المنجلية P.Falciparum.

والمتقدّرات الأوالِيّة protozoan mitochondria النموذجية موجودة في المتصورات ، وهي المكان المحتمل لنشاط الإنظيمات. وهذه المتقدّرات تمد الطفيليات بالطاقة التي تحتاج إليها ، ولاسيما أثناء وجودها خارج الخلايا.

أما من حيث استقلاب البروتين ، فيبدو أن هيموغلوبين الكريات الحمر يمثل المصدر الرئيسي للحموض الأمينية التي تستخدمها طفيليات البرداء. والخطوة الأولى هي شَطْرُ الهيموغلوبين الذي يؤدى إلى انطلاق الأحماض الأمينية والهيموزوين (الصباغ البردائي). ومن بين الحموض الأمينية الحرّة الموجودة في مصل الدم يمثل كل من ل ــ ميثيونين ول ــ ايزولوسين عاملًا أساسياً لنمو متصورات الثدييات. وتستخدم أيضا عدة حموض أمينية أخرى ، كما يعتبر حمض رباعي هيدروفوليك عاملا تميما cofactor في هذه العملية ، ولذلك فإن استخدام مضادات الفولات كمضادات للبرداء ربما تُوْقِفُ هذا التفاعل وغيره من التفاعلات الأخرى التي تعتمد على حمض الفوليك (مثل تخليق الدّنا D N A). واستقلاب الحموض النووية في المتصوّرات يشبه مثيله في الكائنات الحية الأخرى ، كما أنه يتم تخليق كل

من الرّنا R N A والدّنا D N A خلال التطور والانقسام النووي. وقد وُجدت كل الإنظيمات اللازمة لإنشاء عوامل الفولات التميمة في عدة من أنواع المتصورات. وثبت أن هناك نوعين من الأدوية المضادة للبرداء وهما السلفوناميدات ومضادات الفولات antifolates ، يؤثران ، من خلال آلية عملهما ، في تخليق عوامل الفولات التميمة من قِبَل إنظيمات الطفيليات ، فالسلفوناميدات تُثبّط تخليق ثنائي الهدروبتيروات dihydropteroate ، كما أن مضادات الفولات مثل البيريميتامين تتحد مع الإنظيم المختزل لثنائي الهدروفولات في المتصورات.

والكلوروكين ومركبات ٤ ـــ أمينوكينولين الأخرى تتفاعل مع البروتينات النووية للطفيلي ، ولكن لا يبدو أن هذا هو الطراز الأساسي لفعاليتها. ويبدو أن فعالية البريماكين ومشتقاته تكون من خلال عرقلتها لعمليات التنفس المتقدّرية mitochondrial.

ولا يعرف تماما استقلاب الشحميات lipids في المتصورات. وعلى الرغم من زيادة محتوى الشحميات في الكريات الحمر المصابة بالطفيليات فليس هناك دليل واضح على تخليق الشحميات الفسفورية في المتصورات البشرية ، مع أن دور حمض الستياريك قد جرت دراسته.

وقد تم الحصول بصفة رئيسية على المعلومات الحالية عن التغيّرات الكيميائية الحيوية التي تحدث أثناء نمو طفيليات البرداء عن طريق الاستنبات المخبري لأشكال طفيليات الملاريا الموجودة في الكريات الحمر. ومن شأن النجاح الذي تحقق مؤخراً في مجال الاحتفاظ بالمزارع المخبرية للمتصورة المنجلية مدة طويلة ، أن يفتح مجالات جديدة لفهم الأوجه المختلفة لعملية الاستقلاب في هذا النوع والأنواع الأخرى ، وبالتالي إنعاش الآمال بالنسبة للمعالجة الكيميائية.

ومن الواضح أن فهم عمليات الاستقلاب في المتصورات يمكن أن يفيد كثيراً في تقييم المركبات المرشحة كمضادات للبرداء. وقد أجريت معظم الاختبارات الأولى على المتصورة المخلّفة P.relictum والمتصورة الخَسُّونيّة P.cathemerium في طيور الكنار canaries. وبعد ذلك أجريت التجارب على نطاق واسع على المتصورة التدرُجيّة P. lophurae والمتصورة الدجاجية P. gallinaceum في صغار البط والطيور الأخرى. وقد كان من شأن اكتشاف المتصورة البرغية P. berghei أن فتح المجال أمام احتمال إجراء التجارب على القوارض. ولإجراء المزيد من تقييم الأدوية وتوزيعها الفيزيولوجي في الحيوانات الأكثر قرباً من الانسان ، استخدمت أنواع مختلفة من طفيليات برداء القرود ، رغم ما كان للمتصورة الميمونية

P. cynomolgi والمتصورة النَّوْلَزية P. knowlesi في الريص (المَكّاك المُلَطَّع Macaca mulatta) من أهمية خاصة في دراسة الآثار العلاجية الكيميائية على الأطوار الخلوية والدموية. ومنذ وقت قريب تم تكييف ذراري المتصورة النشيطة والمتصورة المنجلية العادية والمقاومة للأدوية مع القرد الأصمع Aotus trivirgatus لغرض تقييم الأدوية.

أمّا المركبات المرتجاة المضادة للبرداء فتجرى عليها اختبارات للتعرف على مدى سمّيتها الحادة والمزمنة ، وذلك بإعطائها بالطرق المختلفة ، حتى يمكن معرفة آثارها على جميع الأعضاء الحساسة بالجسم. ويتم إجراء التقييم النهائي لمضادات البرداء المرتجاة والأقل ضرراً على متطوعين مصابين بالبرداء بصورة مقصودة أو طبيعية في المستشفيات أو في الحقل.

التصنيف البيولوجي لمضادات البرداء

في المراحل المختلفة من دورة حياة طفليليات البرداء تظهر قابليات مختلفة للأدوية المضادة للبرداء. وعلى ذلك يمكن تقسيم هذه الأدوية إلى المجموعات التالية كما هو مبين في الشكل ٤ والجدول ١:

١ ــ مبيدات المتقسّمات النسيجية schizontocides (التي تستخدم للوقاية السببية) والتي تؤثر على أطوار الطفيلي السابقة على الكريات الحمر (الأشكال النسيجية الأولية أو الأشكال الأولية خارج الكريات الحمر) ، ومن ثَمَّ تَحُول تماماً دون مهاجمة الكريات الحمر.

٢ ــ مبيدات المتقسّمات النسيجية (التي تستخدم كأدوية مضادة للنكسات) وهي تؤثر على الأطوار الموجودة خارج الكريات الحمر أو الأشكال النسيجية ، لكل من المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية وبذلك فهي قادرة على تحقيق الشفاء الجذري لهذه الحالات [٢]

٣ ــ مبيدات المتقسّمات (مبيدات المتقسّمات الدموية أو الأدوية المبيدة للمتقسّمات) التي تؤثر على أطوار الطفيليات الموجودة في الكريات الحمر والمرتبطة عادة بالمرض الحاد ، رغم أن هذه الأطوار يمكن أن تكون موجودة في بعض الحالات التي تصاحبها أعراض سريرية (اكلينيكية) قليلة. وربما تحقق مبيدات المتقسّمات الشفاء السريري أو الكبت إلى مستوى ما

---

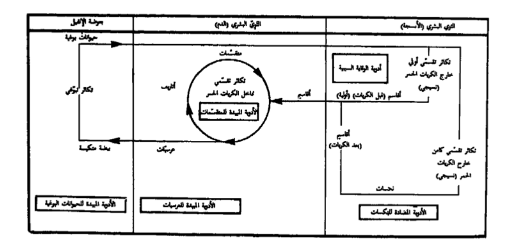
(٢) توجد الآن بعض البيّنات العملية والتجريبية على أن المتصورة الوبالية (P. malariae) ليس لها أشكال كامنة خارج الكريات الحمر.

دون المرض الظاهر في حالات الانواع الأربعة لطفيليات البرداء الحساسة لفعاليتها. وتؤثر هذه المجموعة أيضا على أشكال الكريات الحمر الجنسية لكل من المتصورة النشيطة ، والمتصورة البيضوية ، والمتصورة الوبالية ، ولكن ليس لها أثر مباشر على العرسيات الناضجة للمتصورة المنجلية.

٤ ــ **مبيدات العرسيات** gametocytocides وهي تقضي على كل الأشكال الجنسية بما فيها أشكال المتصورة المنجلية ، كما تؤثر أيضا على مراحل تطور طفيليات البرداء في الأنافيل وبعضها يكوّن المجموعة التالية من الأدوية.

٥ ــ **مبيدات الحيوانات البوغية** sporontocides وهي تمنع أو تثبط تكوين البويضات المتكيسة والحيوانات البوغية في الأنافيل التي تغذّت على دمّ حاملي العرسيات. وتعرقل هذه المجموعة عملية انتقال البرداء على الرغم من أنه ربما لا يكون لها أثر مباشر على العرسيات في الثوي host البشري. وقد سميت هذه الأدوية أيضا بالأدوية المضادة للانقسام اللاجنسي. وفي هذا السياق يميز الكُتّاب السوفيت بين أثر الأدوية الكابح للعرسيات **gamostatic** والموجه للعرسيات **gamotropic**.

الشكل ٤ ــ رسم بياني مبسط يوضح أثر المركبات المضادة للبرداء على الأجزاء المختلفة من دورة نمو المتصورة النشيطة (P. vivax) والمتصورة البيضوية (P. ovale) في البعوضة والإنسان



الجدول ١ — تأثير الأدوية الشائعة الاستعمال في دورة حياة طفيليات البرداء (الملاريا)

الدواء	الحيوانات البوغية	الطور النسيجي أثناء مدة الحضانة	طور الكريات الحمر: الطفيليات اللاجنسية	طور الكريات الحمر: الأشكال الجنسية (العرسيات)	الطور النسيجي الكامن (مسبب النكسات)	تكوّن العرسيات في البعوضة (معطل مبيد للحيوانات البوغية)	الصنف الكيميائي للدواء المعني
الكينين	لا تأثير	لا تأثير	سريع التأثير	فعال ضد المتصورات النشيطة والوبالية، وبدون أثر مباشر في المتصورة المنجلية	لا تأثير	لا تأثير	قلويدات السنكونا
الميباكرين	لا تأثير	لا تأثير	سريع التأثير	مثل الكينين	لا تأثير	لا تأثير	٩ — أمينو أكريدين
الكلوروكين، الأمودياكين	لا تأثير	لا تأثير	سريع التأثير	مثل الكينين	لا تأثير	لا تأثير	٤ — أمينوكينولين
البريماكين	لا تأثير	فعال ولكن لا يستعمل للوقاية	فعال فقط بجرعات سامة	تأثير مباشر وسريع في جميع الأنواع وعلى الأخص المتصورة المنجلية	قوي التأثير	قوي التأثير	٨ — أمينوكينولين
البروغوانيل	لا تأثير	فعال ولاسيما على المتصورة المنجلية	فعال ولكن بطيء نسبيا	ليس له تأثير مباشر	لا تأثير	قوي التأثير	ثنائي الغوانيد
بيريميثامين	لا تأثير	ربما مثل البروغوانيل	مثل البروغوانيل	لا دليل على تأثير مباشر	بعض التأثير في المتصورة النشيطة	شواهد قليلة	ثنائي أمينو البيريميدين
السلفونات والسلفوناميدات	لا تأثير	تأثير ممكن	تأثير متوسط إذا أعطي بمفرده	مثل البيريميثامين	شواهد قليلة		تشكل السلفونات والسلفوناميدات عدد كبير من المركبات ذات المفعول القصير والطويل الأمد
المفلوكين	ربما لا تأثير	ربما لا تأثير	تأثير ملحوظ	مثل الكينين	ربما لا تأثير	ربما لا تأثير	كينولين ميثانول

البنية الكيميائية العامة لمضادات البرداء

توجد حلقة البنزين benzene في البنية الجزيئية لكل مضادات البرداء التقليدية. ويحتوي جزيء البنزين على ست ذرات كربون وست ذرات هدروجين (بمعنى أن صيغته الجزيئية هي C_6H_6) وتكون ذرات الكربون مرتبة على شكل سداسي مسطح منتظم ، وترتبط بكل ذرة كربون ذرة هدروجين (تقع في نفس مستوى الشكل السداسي). ومن المتفق عليه أن يمثَّل جزيء البنزين بالصيغة البنيوية التي اقترحها كيكوليه Kekulé في عام ١٨٦٥ (الشكل I) مع أن الشكل المبسط II غالبا ما يستخدم لملاءمته. ومع ذلك فالحقيقة أن هذا التمثيل غير صحيح ، كما أن تركيب البنزين مازال يمثل لغزاً منذ أمد بعيد. ولتفسير الخصائص المعروفة للبنزين رأى كيكوليه في عام ١٨٧٢ أن جزيء البنزين قد يحدث له تَذَبْذُبٌ تتبادل فيه الروابط المزدوجة والروابط المفردة. موقعها بصفة مستمرة «جيئة وذهاباً» بين الشكلين II و III. وقد تبيّن فيما بعد أن ذلك غير صحيح ، ومن المسلّم به اليوم أنه لا يمكن تمثيل جزيء البنزين بدرجة كافية باستخدام أي صيغة بنيوية مفردة. وبدلا من ذلك ينظر إلى جزيء البنزين على أنه «هجين» hybrid ، من عدة بنيات مختلفة (IV — VIII). ولا تدل الأسهم ذات الرأسين في هذا التمثيل على حدوث تفاعل عكوس reversible ، أو تغيّر مشترك أو أي عملية دينمية أخرى ، بل إنها تعني فقط أن تمثيل جزيء البنزين يُعدّ أفضل ما يكون إذا أخذنا في الاعتبار كـل البنيات التي تشير إليها هذه الأشكال. ومن الناحية الفنية يقال أن البنزين هو «هجين رنينى resonance hybrid» لهذه البنيات المختلفة. وهذا التعبير

I II III

IV V VI VII VIII

غير موفق لأنه يعني حدوث التردد بين الرابطَيْن المزدوج والمفرد كما افترض كيكوليه ، وهو مالا يحدث في الحقيقة. إن وجود الروابط المزدوجة والمفردة في حلقة البنزين يعني بالضرورة توضّع localization الالكترونات ، بينما الواقع أن الالكترونات المعنيّة غير متوضعة على الإطلاق ؛ و«الرنين» resonance يعني عدم توضّع الالكترونات. ونتيجة لذلك فإن حلقة البنزين لا تحتوي على ثلاث روابط مفردة وثلاث مزدوجة ، بل هي بالأحرى تحتوي على ست روابط متوسطة بين الروابط المفردة والمزدوجة. وللتغلب على الصعوبة في التمثيل غالبا ما ترسم حلقة البنزين على شكل سداسي وبداخله دائرة (IX). ومع ذلك فإن الشكل السداسي التقليدي II يستخدم كثيراً ، وهو مستخدم في هذا الكتاب.

ومن الممكن إحلال ذرات أخرى محل أيٍّ من ذرات الهدروجين في جزيء البنزين. والسلسلة المؤلفة من ذرتين أو أكثر (من ذرات الكربون التي ترتبط بها عادةً ذرات أخرى) ، والمرتبطة بإحدى ذرات الكربون في «هيكل» أو حلقة من أي مركب حلقي تعرف بالسلسلة الجانبية side chain (X).

H H
C–C–OH
H H
Cl
Cl
Cl

IX X XI XII XIII

ونظراً لأن جميع ذرات الكربون في حلقة البنزين متكافئة فإن موضع المجموعة البديلة الواحدة يكون غير ذي أهمية. فمثلا البنيات الثلاث XI و XII و XIII متماثلة وجميعها تمثل الكلوروبنزين. ولكن عندما تكون هناك مجموعتان بديلتان أو أكثر فإن وضعهما النسبي على الحلقة تكون له أهمية كبرى. فمثلا الأشكال XIV و XV و XVI تمثل مركبات لها نفس الصيغة الجزيئية $C_6 H_4 C_{12}$ ، ولكنها تختلف في ترتيب موضع ذرات الكلور. وقد يكون لمثل هذه المركبات ـــ التي تسمى الزَّمَائر isomers ـــ خصائص كيميائية متشابهة ولكنها تختلف في الصفات الفيزيائية. ونظرا لأنها مركبات مختلفة فمن الضروري أن يكون لها أسماء مميزة.

Cl Cl
Cl Cl
Cl Cl

XIV XV XVI

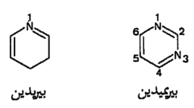
ويشار الى موضع كل مجموعة بديلة على أي حلقة بواسطة ميضاع locant (يكون رقماً عادة) يسبق اسم المجموعة ويدل على ذرة الكربون التي ترتبط بها. وإذا كانت هناك اثنتان أو أكثر من المجموعات البديلة المتطابقة يضاف إلى اسم المجموعة مقطع يدل على ذلك ، ويضاف الاسم الذي يتم الحصول عليه بهذه الطريقة إلى الاسم الخاص بنظام الحلقة. وعلى سبيل المثال فإن أسماء البنيات XIV و XV و XVI هي ١ ، ٢ — ثنائي كلوروبنزين ، وا ، ٣ — ثنائي كلوروبنزين ، و ١ ، ٤ — ثنائي كلوروبنزين على التوالي. ويطلق على الاستبدال في هذه الأوضاع الثلاثة في حلقة البنزين أحياناً اسم «أورتو» Ortho (إذا اتصلت الزمرتان بذرتي كربون متجاورتين) و «ميتا» meta (إذا اتصلت الزمرتان بذرتي كربون تفصل بينهما ذرة واحدة) و «بارا» para (إذا اتصلت الزمرتان بذرتي كربون متقابلتَيْن).

وللميضاع locant بعض الشأن. فنظراً لأن جميع ذرات الكربون في حلقة البنزين متماثلة فإن تحديد أرقام لها لا يجوز أن يكون عشوائياً كما في الشكل XVII. بل إن الميضاع يحدد في كل حالة على حدة بحيث ينتج عنه أقل مجموعة ممكنة من الأرقام. فالأشكال XVIII و XIXو XXمثلًا ، تمثل ثلاث طرق ممكنة لترقيم ذرات الكربون في حلقة المركب الموضح في الشكل. وتعطى هذه الأشكال بالنسبة لمواضع المجموعات البديلة الأرقام ١ ، ٣ ، ٦ — ١ ، ٤ ، ٥ — و ١ ، ٢ ، ٤ — على التوالي. ومن هذه المجموعات من الأرقام تمثل المجموعة ١ ، ٢ ، ٤ — المجموعة الدنيا ، وعلى ذلك فإن هذا المركب يسمى ١ ، ٢ ، ٤ — ثلاثي كلوروبنزين.

XVII XVIII XIX XX

ومن الممكن أن تحلّ ذرات أخرى غير ذرة الكربون وتسمى الذرات المغايرة heteroatoms ، محل واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في حلقة البنزين ، ويسمى الناتج مركبا حلقياً متغايراً heterocycle. والذرة المغايرة ذات الشأن في كيمياء مضادات البرداء هي ذرة النتروجين. وإذا حلت ذرة نتروجين واحدة محل ذرة كربون في حلقة البنزين كان الناتج هو البيريدين pyridine ، وهو أساس عدد من المركبات المضادة للبرداء. وعندما يتم احلال من هذا القبيل فإن الوضع فيما يتعلق بذرات الحلقة يتغير فتعطى ذرة النتروجين الرقم ١ ، ولا يتغير هذا الرقم أبداً. ومع ذلك فإن البيريدين عبارة عن هجين رنيني ، وبالتالي يمكن

ترقيم ذرات الكربون في الحلقة إما في اتجاه حركة عقارب الساعة أو عكس هذا الاتجاه ، ويتحدد الاتجاه الذي يؤخذ به في أية حالة وفقاً لضرورة أن تكون أرقام الميضاع أقل ما يمكن. فمثلا إذا ارتبطت ذرة كلور بواحدة من ذرتَيْ الكربون المجاورتَيْن لذرة النتروجين في الحلقة فليس هناك فرق بين ما إذا كانت ذرة الكربون المعنية هي اليمنى أم اليسرى ، فالناتج في كل حالة هو نفسه ويسمى ٢ ـــ كلوروبيريدين.



بيريدين بيريميدين

وإذا أُدخلت ذرة نتروجين ثانية في حلقة البيريدين بدلا من ذرة الكربون بعد التالية لذرة النتروجين الموجودة فإن الناتج يكون هو البيريميدين pyrimidine. وطبقاً لقاعدة «أقل الأرقام الممكنة» فإن الذرتَيْن المغايرتين في حلقة البيريميدين تأخذان الرقمين ١ و ٣ ، ونتيجة لذلك فإن ترقيم الذرات في حلقة البيريميدين يكون ثابتاً. كذلك فإن إحلال زمرتَيْ الأمينو (NH_2-) في الموضعين ٢ و ٤ من حلقة البريميدين يعطي ٢ ، ٤ ـــ ثنائي أمينوبيريميدين الذي يمثل أساس البيريميتامين pyrimethamine وغيره من مضادات البرداء.

ومن الممكن أن ترتبط الحلقات بطريقة تكون فيها ذرتان من الكربون مشتركتَيْن بين حلقتين أو أكثر. وتعرف هذه الطريقة بالتحام الحلقات ، ويسمى المركب الناتج بمتعدد الحلقات polycyclic. كذلك فإن التحام حلقة البنزين مع حلقة البيريدين بحيث تكون الذرتان رقم ٢ و ٣ في البيريدين مشتركتين بين كلتا الحلقتين ينتج عنه الكينولين quinoline. كما إن إحلال زمرة معقدة في الموضع رقم ٤ من الكينولين يعطي اثنين من قلوانيات alkaloids الكينا الهامة ، ويعطي الإحلال الإضافي عند الموضع رقم ٦ العضوَيْن الآخرَيْن الهامين في هذه الزمرة من القلوانيّات. والكينولين أيضا هو الأساس بالنسبة لعدد من المركبات الاصطناعية المضادة للبرداء. وإن إحلال زمرة من زمر الأمينو في الموضع رقم ٤ أو الموضع رقم ٨ في الكينولين يعطي ٤ ـــ أمينوكينولين ، و ٨ ـــ أمينوكينولين على التوالي ، وكل منهما يمثل الأساس بالنسبة لزمرة هامة من مضادات البرداء.

الكينولين

وينتج الأكريدين acridine عن التحام حلقتي بنزين مع حلقة بيريدين في المواضع ٢ ، ٣ ، و ٥ ، ٦ في حلقة البيريدين (ولا بد من ملاحظة الاختلاف في ترقيم هذا التركيب). كما أن إحلال مجموعة أمينو عند الموضع رقم ٩ في حلقة الأكريدين يعطي ٩ ــ أمينوأكريدين وهو الأساس بالنسبة لزمرة أخرى من مضادات البرداء.

الأكريدين   الفينانترين

وينتج عن التحام ثلاث حلقات من البنزين مركب آخر عديد الحلقات هو الفينانترين phenanthrene ويعدّ الأساس بالنسبة لعدد من مضادات البرداء.

وأخيرا توجد ثلاث مجموعات من مضادات البرداء التي تعتمد في تركيبها على أسس لاحلقية. وهذه المجموعات هي ثنائيات الغوانيد biguanides والسلفونات sulfones والسلفوناميدات sulfonamides. ويستخدم نظامان مختلفان لتحديد دلائل المكان على التركيب البنائي لثنائي الغوانيد كما هو مبين. ففي أحدهما تستخدم الأرقام فقط ، وفي الثاني

ثنائي الغوانيد

تستخدم الأرقام مع الحروف (N^1 ... الخ). وتحتوي السلفونات والسلفوناميدات على الزمر المبيّنة. وتحتوي جميع مضادات البرداء من زمر ثنائيات الغوانيد والسلفونات والسلفوناميدات على مستبدلات حلقية تشتمل على حلقة البنزين.

السلفون   السلفوناميد

مناقشة بعض مضادات البرداء

فى المجموعات التالية وصف للأدوية المضادة للبرداء الموجودة ، على أساس بنيتها الكيميائية ومفعولها البيولوجي.

١ ــ قلوانيّات الكينا (مثل الكينين).
٢ ــ مركبات ٨ ــ أمينوكينولين (مثل البريماكين والكينوسيد).
٣ ــ مركبات ٩ ــ أمينو أكريدين (مثل الميباكرين).
٤ ــ مركبات ٤ ــ أمينو كينولين (مثل الكلوروكين والأمودياكين).
٥ ــ مركبات ثنائي الغوانيد (مثل البروغوانيل والكلوربروغوانيل).
٦ ــ مركبات ثنائي أمينوبيريميدين (مثل البيريميتامين والتريميتوبريم).
٧ ــ السلفونات والسلفوناميدات.
٨ ــ مركبات الكينولين ميتانول والفينانترين ميتانول.
٩ ــ الصادات (المضادات الحيوية).
١٠ ــ مركبات أخرى.

قلوانيّـــات الكـيـنـا

تحتوي قشور أشجار الكينا على مزيج لما يقرب من عشرة قلوانيّات ، ولكن معظمها غير قابل للتبلور ، وهى تعرف مجتمعة بـ «الكينويدين quinoidine» ، وهو مصطلح يطلق على ما يتبقى بعد فصل القلوانيات الأربعة الهامة وهي الكينين والكينيدين والسينكونين والسينكونيدين. وللقلوانيّين الأوّلَيْن فعالية ضد طفيليات برداء الانسان بدرجة أعلى منها بالنسبة لمتصورات plasmodia الطيور ، ولذلك فلا بد من الحرص عند تفسير نتائج اختبارات التحري screening في نموذج واحد فقط من حيوانات التجارب.

وتعرف مزائج القلوانيّات المستخلصة من قشور الكينا باسم طارد الحمى السنكونى cinchona febrifuge والتوتاكينا. وقد اعتمدت منظمة الصحة التابعة لعصبة الأمم التوتاكينا في الثلاثينات من هذا القرن ، وكان له تركيب معياري بنسبة ١٥٪ من الكينين والقلوانيّات البلورية الأخرى.

وللكينين وهو أهم مركبات هذه المجموعة ــ بنية كيميائية معقدة تتألف من حلقة كينولين (تحمل زمرة ميتوكسي عند الموضع ٦) ومن حلقة كينوكليدين quinuclidine معقدة ترتبط بها زمرة فاينيل vinyl ، وتصل الحلقتين زمرة متيلين مهدرلة hydroxylated (مرتبطة بزمرة هيدروكسيل).

وأي تغيّر في البنية الكيميائية للكينين يؤدي إلى تغير في المفعول الدوائي للمركب.

الكينين

٦ ــ ميتوكسي ألفا

(٥ فاينيل ــ ٢ ــ كينوكليدينيل) ــ

٤ ــ كينولين ميتانول

على الرغم من أن البنية الكيميائية الصحيحة للكينين قد سبق اقتراحها فعلا في عام ١٩٠٨ ، فإن اصطناع هذا المركب قد تم في عام ١٩٤٤ فقط على يد وودوارد و دورنغ. ومع ذلك فإن صعوبة الإصطناع جعلت هذه الطريقة غير قابلة للتنفيذ تجاريا. وقد أدّت الحاجة إلى إمدادات الكينين الاصطناعي بثمن معقول بالكيميائيين إلى استكشاف طرق للاصطناع أقل تعقيدا ، وقد يكون هناك بعض الأمل في تحقيق هذا الهدف.

وقد تم تحضير مجموعة من الأملاح العضوية للكينين ، ولكنها لم تكن أشدّ فعالية من الكينين كما لم تكن مدة مفعولها أطول منه.

مركبات ٨ ــ أمينوكينولين

جرى البحث عن مضادات اصطناعية للبرداء لأول مرة في ألمانيا وذلك بمعرفة شولمان وزملائه ، وتحقق له النجاح لأول مرة في العشرينات من هذا القرن عندما استبدلت بإحدى زُمَر الميتيل في زرقة الميتيلين ، السلسلة الجانبية لثنائي ألكيل أمينو ألكيل. وقد أدى إثبات وجود تأثير قوى لهذا المركب على بُرداء الطيور ، إلى اكتشاف الباماكين (البلازموكين).

الباماكين

٨ [(٤ ـــ ثنائي إيتيل أمينو) ـــ
١ ـــ ميتيل بيوتيل] أمينو ـــ
٦ ـــ ميتوكسي كينولين

CH_3O ; N ; $NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$

وفي هذا المضاد الإصطناعى الأول للبرداء يرتبط ٦ ـــ ميتوكسي كينولين مع السلسلة الجانبية القاعدية. ولم تنشر مطلقا الدراسات الألمانية الأصلية كاملة ، كما أن الارتباطات الأولية بين البنية الكيميائية والفعالية تعزى إلى دراسات فورنو في فرنسا ، وروبنسون في انكلترا ، وماجيدسون في روسيا. وعلى الرغم من أن مجموعة ٦ ـــ ميتوكسي على نواة الكينولين ليست ضرورية للمفعول العالي فإن جميع مركبات ٨ ـــ أمينوكينولين المفيدة سريرياً clinically (الغاماكين والرودوكين والبنتاكين والايزوبنتاكين والبريماكين والكينوسيد) تحتوي على هذه المجموعة. وفى الوقت الحاضر ، يُستعمل البريماكـين فقط على نطاق واسع كمبيد للعرسيات gametocytocidal وكدواء مضاد للنكسات. ويختلف الكينوســيد الذي تمّ اصطناعه في الاتحاد السوفيتي عام ١٩٥٢ عن البريماكين فقط من حيث موضع جزيء الميتان في سلسلة الألكيل أمينو ، كما أن له خصائص علاجية وآثاراً جانبية شبيهة جداً بالبريماكين رغم أن مَنْسَبَه index العلاجي الكيميائي أقل.

والصيغة البنيوية للبريماكين والكينوسيد هي :

البريماكــين

CH_3O ; N ; $NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$

٦ ـــ ميتوكسي ـــ ٨ ـــ (٤َـــ أمينو ـــ ١َـــ ميتيل بوتيل أمينو) كينولـــين

الكينوسيد

CH_3O ; N ; $NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-NH_2$

٦ ـــ ميتوكسي ـــ ٨ ـــ (٤َ أمينو ـــ ٤َ ميتيل بوتيل أمينو) كينولين

ومن الممكن أن يُحدث كل من المركّبين آثاراً جانبية ضارة مثل الألم الشرسوفى epigastric والهيموغلوبينمية hemoglobinaemia ومن شأن ذلك ، بالإضافة إلى الحاجة إلى جرعات متكررة ، أن يحدّ من قيمتهما كدواءين وقائيين أي كعاملَيْن مُبيدَيْن للبَوَائغ sporontocidal. ومع ذلك فإن مركبات ٨ ــ أمينوكينولين تمثل مجالا خصبا لإنتاج أدوية جديدة.

وبعد فإن مزيجا من اثنين من مركبات ٨ ــ أمينوكينولين وهما الباماكين (البريكين) والرودوكين [٦ ميتوكسي ــ ٨ ــ (٣ ــ ثنائي إيتيل أمينو ــ ن ــ بروبيل أمينو) كينولين]، وهو المعروف بـ ٧١٠ ف يستخدم بكثرة فى فرنسا تحت اسم رودوبريكين Rhodopraequine.

مركبات ٩ ــ أمينو أكريدين

عندما تبين أن الباماكين لا يمثل بديلا للكينين استمر البحث مرة أخرى. وقد نتج عن ادخال سلسلة ثنائي ألكيل أمينو ألكيل القاعدية على نواة الأكريدين اكتشاف **الميباكرين** (أتيبرين) على يد كيكوت وزملائه في عام ١٩٣٢. وبدلا من حلقة الكينولين في الباماكين فإنهم استخدموا الأكريدين ، وهو ملون أصفر ، على أمل تقليل السمّية وإطالة مفعول المركب الجديد ، الذي كان هو المركب الأفضل من بين ١٢٠٠٠ مركب تم اختبارها بمعرفة العلماء الألمان في الفترة الواقعة بين الحربين العالميتين.

وعلى الرغم من أن حلقة الكينولين في الباماكين قد تم تمديدها لتكوّن الأكريدين ، فقد تبين أن السلسلة الجانبية «أمينو الكيل أمينو» في الباماكين ضرورية للفعالية. وهذه السلسلة تقع في المكان ٩ مقابل ذرة النتروجين كما في الكينين. وقد أعطى وجود مجموعة الميتوكسي وذرة الكلور لهذا المركب خصائص مطلوبة أخرى. ونظرا لأن ذرة الهدروجين يمكن أن توجد في وضعَيْن مختلفين في هذا الجزيء ، فإن للميباكرين شكلين متزامرين isomeric يوجدان في حالة توازن دينمي.

الميباكرين

٢ ــ ميتوكسي ــ ٦ ــ كلورو ــ ٩ ــ (٤ ــ ثنائي إيتيل أمينو ــ ١ ــ ميتيل بوتيل أمينو) أكريدين

وقد أنتج العديد من مشتقات الأكريدين الشبيهة (الأكروكين ، والأمينوأكريكين ، والأزاكرين) في المملكة المتحدة والاتحاد السوفيتي ، ولكن لم تثبت لها أفضلية على الميباكرين. وخلال الحرب العالمية الثانية أصبح الميباكرين هو البديل الرئيسي للكينين. وبينما كان الميباكرين ذا قيمة لا يرقى إليها الشك خلال الأربعينات عندما كان الكينين غير متوافر ، فقد بطل استعماله اليوم ، واستبدلت به مركبات أخرى.

مركبات ٤ أمينو كينولين

كان وجود حلقة الكينولين في تركيب الكينين والميباكرين ، وكذلك الخواصّ العلاجية المعروفة لمجموعة ٨ ــ أمينوكينولين مقدمة منطقية لإجراء مزيد من الدراسات على مضادات البرداء. وقد قام العلماء الألمان وخصوصا شون هوفر بدراسة العديد من المركبات ، وكانت المركبات ذات السلسلة الجانبية القاعدية لثنائي ألكيل أمينو ألكيل مشجّعة الى حد ما. وأخيرا تم اختيار اثنين منها وهما الكلوروكين (الريزوكين) والسنتوكين (السونتوكين) لإجراء مزيد من الدراسات في شمال أفريقيا. وقد فضّل الألمان المركب الثاني على أساس أنه أقل سمية. وحدث أن وقعت إمدادات من هذا الدواء بالاضافة إلى بيانات عن البحوث الألمانية في أيدي القوات الأمريكية ، بفضل تعاون العالمين الفرنسيين ديكور وشنيدر. وكان من شأن ذلك أن شجع على إجراء المزيد من الدراسات في الولايات المتحدة الأمريكية ، حيث تم تقييم أثر هذه المركبات مع عدد آخر من مركبات ٤ ــ أمينوكينولين على بعض المتطوعين. وقد ثبت أن **الكلوروكين Chloroquine** (أرالين) أكثر تلك المركبات فعالية ، وأقلها سمّية.

والصيغة البنيوية للكلوروكين هي :

الكلوروكــين

٧ ــ كلورو ــ ٤ ــ (٤ ــ ثنائي ايتيل أمينو ــ ١ ــ ميتيل بوتيل أمينو) كينولــين

يحتوي الكلوروكين على نفس سلسلة الألكيل الموجودة في الميباكرين ، ولكنه يختلف عنه في أن به نواة الكينولين بدلا من نواة الأكريدين ، ولا توجد به زمرة الميتوكسي. وتحتوي كل أدوية هذه المجموعة المفيدة سريريا clinically على ذرة كلور في الموضع رقم ٧ ، ويبدو أن لهذا علاقة بمفعولها النوعي كمضادات للمتصورات antiplasmodial.

أما في الصيغة البنيوية للأمودياكسين ، وهو مركب آخر في هذه المجموعة ، فإن السلسلة الجانبية للألكيل أمينو قد حلت محلها مجموعة انيلينو. ويماثل طراز عمله المضاد للبرداء طراز عمل الكلوروكين في هذا الصدد ، ولكن يبدو أن الأمودياكين أكثر فعالية بشكل هامشي من الكلوروكين ضد ذرارى strains المتصورة المنجلية plasmodium falciparum المقاومة للكلوروكين. كذلك فان طعم قاعدة الأمودياكين أقل مرارة من أملاحه ، ولهذا أهميته بالنسبة لوصفه للأطفال.

NH — OH — CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5) — Cl — N

الأمودياكين

٧ ـــ كلورو ـــ ٤ ـــ (٣َ ـــ ثنائي إيتيل أمينوميتيل ـــ
٤َ ـــ هدروكسي أنيلينو) كينولين

وهناك أكثر من ٢٠٠ من مشتقات ٤ ـــ أمينو كينولين بدرجات متفاوتة من الفعالية كمضادات للبرداء. ومن بين هذه المشتقات وجد أن السونتوكين sontoquine أقل سمية من الكلوروكين ، ولكنه أيضا أقل فعالية منه ، كما أن للهدروكسي كلوروكين سمية مزمنة ، ولكنها جميعا ، بما في ذلك السيكلوكين ، تفضُل الكلوروكين قليلا.

وقد أحدث بعض الكيميائيين الفرنسيين تغييرا في السلسلة الجانبية للكلوروكين ، فأنتجوا سلسلة ثنائي ـــ كينوليل بيبرازين بغرض تمديد مدة الفعالية المضادة للمتقسمات schizontocidal.

والأموبيروكين ، وهو مضاهي الأمودياكين باضافة حلقة البيروليدين ، فعال ضد المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة عند تعاطيه عن طريق الفم أو بالحقن بالنسبة للانسان. ويمكن أن يكون بديلا للأمودياكين عند حقنه زرقاً بالعضل.

الأموبيروكين

NH — OH — CH_2-N — CH_2–CH_2 — CH_2–CH_2 — Cl — N

٧ ـــ كلورو ـــ ٤ ـــ (٣َ بيروليديل ـــ
٤َـــ هـدروكسي أنيلينو) كينولين

وفي الاتحاد السوفيتي أنتج أحد المركبات من مجموعة ٤ ـــ أمينوبنزو كينولين ، وأجريت عليه تجارب سريرية clinical كانت نتائجها مشجعة. ويعرف هذا المركب بالاسم الجنيسى دابيكين dabechin.

وقد أدى ظهور بعض ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين إلى إثارة الاهتمام بالمشتقات الجديدة التي تضاهي مركبات ٤ ـــ أمينوكينولين ، وهناك بعض الدلائل على أن هذه المشتقات الجديدة فعالة ضد طفيليات البرداء المقاومة للكلوروكين.

مركبات ثنـائي الغوانيـد

اعتمدت البحوث التي أجريت على مضادات البرداء الجديدة في بريطانيا خلال الحرب العالمية الثانية بواسطة كيرد ودافي وروز (١٩٤٥) على ملاحظة ديازدي ليون أن للسلفوناميدات بعض الفعالية كمضادات للبرداء. ونظرا لأن مشتقات السلفوناميد لبعض البيريميدينات تبلغ مستوى عاليا في الدم ، فقد ساد الاعتقاد أنه من الممكن ادخال هذه المركبات في بنيات كيميائية أخرى ، كما ساد الاعتقاد أن فعالية الميباكرين ترجع الى منافسته للريبوفلافين في بعض الجمل الإنظيمية enzyme systems في المتصورات plasmodia. وقد كانت خاصية الرنين (التحول من تشكيل الكتروني معين إلى تشكيل آخر بنفس التركيب الفراغي للجزيء) واضحة في كل من البيريميدينات والميباكرين. كذلك تم تحضير مشتقات للبيريميدين تحمل مجموعات ثنائي ألكيل أمينو ألكيل أمينو (وهي مميزة للميباكرين والباماكين) ، ونتج عن ذلك سلسلة طويلة وهامة من التعديلات. كما جرى رصد مدى فعالية كل من هذه المركبات كمضادات للمتصورات. وتبين أخيرا أنه بينما تقدم حلقة البيريميدين وسيلة مناسبة لتقييم كل العلاقات المحتملة بين البنية الكيميائية والفعالية ، إلا أن النظام الحلقي ليس أساسيا. إن جزيء ثنائي الغوانيد يقدم الصفات البنيوية اللازمة لتحضير الأدوية الفعالة. وعند هذه النقطة أدخلت تغييرات في مجموعة الأريل ومجموعة الألكيل الأخيرة. وقد ثبت فعالية المركبين ٤٤٣٠ و ٤٨٨٨ اللذين ربط فيهما جزيء بنزين بمجموعة أيزو بروبيل أمينو ($—NH-CH<^{CH_3}_{CH_3}$) البسيطة بواسطة مجموعتين من الأميدين.

ووجد أن المركب ٤٨٨٨ أو البروغوانيل proguanil أقوى أثراً ضد المتصورات وهو المركب الذي ترتبط فيه سلسلة ثنائي الغوانيد بحلقة كلوروفينيـــل ، ومجموعة ألكيل بسيطة (أيزوبروبيل) في كل طرف.

$$Cl-C_6H_4-NH-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-NH-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-NH-CH(CH_3)_2$$

البروغوانيل

١ ــ (بارا ــ كلوروفينيل) ــ ٥ ــ أيزوبروبيل
ثنائي الغوانيـد

ثبت أن فعالية هذا المركب ، ١ ــ (باراكلوروفينيل) ــ ٥ ــ أيزوبروبيل ثنائي الغوانيد ، والمعروف باسم البروغوانيل أو الكلوروغوانيد (في الولايات المتحدة الأمريكية) تزيد على فعالية الكينين ضد برداء الطيور ، وأن له سمية ضعيفة في حيوانات المختبر. ويبدو أنه يهاجم الطفيلي بعرقلته للانقسام النووي لدورة الطفيلي داخل الكريات الحمر من خلال مفعوله المثبط للإنظيم المختزل لثنائي الهدروفولات.

والبروغوانيل من الأدوية العديدة المضادة للمتصورات في هذه السلسلة. كما أن المضاهئ analogue الذي يحتوي على ثنائي الكلور في الموضعين ٣ و ٤ من حلقة البنزين هو الكلوربروغوانيل الذي يعد أكثر فعالية من البروغوانيل . كما أن مضاهئ البروغوانيل المحتوي على البروم شديد الفعالية ، ولكن الكلوربروغوانيل على وجه الخصوص له مفعول أكثر استمراراً وذلك لأن معدل إفراغه أقل. وتم تحضير عدد آخر من المركبات (من بينها النتروغوانيل ، الذي له علاقة بغوانيل اليوريا) وهي فعالة ولكنها لا تفضُل البروغوانيل.

$$Cl_2C_6H_3-NH-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-NH-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-NH-CH(CH_3)_2$$

الكلوربروغوانيل

١ ــ (٣ ، ٤ ــ ثنائي الكلوروفينيل) ــ
٥ ــ أيزو بروبيل ثنائي الغوانيـد

يحدث البروغوانيل أثره المضاد للمتصورات plasmodia بطريقة غير مباشرة من خلال أحد المستقلبات metabolites في أنسجة الثويّ host (٢ ، ٤ ــ ثنائي أمينو ــ ١ ــ باراكلوروفينيل ــ ١ ، ٦ ــ ثنائي هدرو ــ ٦ ، ٦ ثنائي ميتيل ــ ١ ، ٣ ، ٥ ترايازين). وفي الانسان يتم إفراغ ٦٠٪ من المركب الأصلي في البول ، و ٣٠٪ من الدواء على شكل تريازين. ويتم أيضا استقلاب الكلوربروغوانيل إلى تريازين.

ومستقلَب البروغوانيل الفعال بيولوجياً هو السيكلوغوانيل ، وهو قريب الشبه من حيث البنية بالبيريميتامين. وقد قام طومسون وزملاؤه (١٩٦٥) بدراسة قيمة السيكلوغوانيل ، وتوصلوا إلى اعداد مستحضر طويل المفعول يحقن ويتكون من ملح المركب الأصلي مع حمض الباموبك (امبونات) embonate. ويرجع المفعول الممتد لهذا المركب المستحزن إلى انتشار الجزء الفعال منه (السيكلوغوانيل) من مستودع عند موضع الحقن repository وتبيّن أن ما يصل إلى ٥٠٪ من الدواء المحقون يبقى لمدة أسبوعين ، كما تبقى كميات قليلة منه لعدة شهور. ومع ذلك يتوقف امتصاص الدواء على حجم الجسيمات particle size في المستحضر ، وكذلك على درجة التفاعل الموضعي معه.

إمبونات السيكلوغوانيل

٤ ، ٦ ــ ثنائي أمينو ــ ١ ــ (باراكلوروفينيل) ــ
١ ، ٢ ــ ثنائي هدرو ــ ٢ ، ٢ ــ ثنائي ميتيل ــ س ــ
تريازين مع ٤ ، ٤َ ــ ميتيلين ــ
ثنائي (٣ ــ هدروكسي ــ ٢ ــ حمض النافتويك)
(بنسبة ٢:١)

مركبات ثنائي أمينو بيريميدين

في أوائل الأربعينات من هذا القرن ، وفي بداية الدراسات المكثفة التي أجريت على المعالجة الكيميائية في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة ، بدأ إنتاج المركّبات الإصطناعية إقتداءٍ بمركب السلفاميتازين ، وهو أحد مشتقات البيريميدين وله بعض الفعالية المضادة للبرداء. وقد وجد أن بعض المركبات الهجينة hybrids المؤلفة من هذه البنية أو من بنيات مماثلة ، مع السلسلة الجانبية لثنائي أمينو ألكيل أمينو ، لها مفعول واضح في التجارب التي استخدمت فيها المتصورات plasmodia الطيرية. واكتشف هيتشنغ (١٩٥٢) وزملاؤه في الولايات المتحدة الأمريكية زمرة إضافية من البيريميدينات الفعالة ، وثبت أن لها تأثيراً واضحاً

على حمض الفوليك (حمض تيرويل الغلوتاميك) في مزارع جرثومة الملبّنة الجبنية lactobacillus casei وقد أدت العلاقة البنيوية الوثيقة بين ٢ ، ٤ — ثنائي أمينو — ٥ باراكلوروفينوكسي بيريميدين وثنائيات الغوانيد في شكلها الحلقي الفعال بيولوجيا إلى إنتاج العديد من المركبات من هذا النوع ، وكانت المركبات التي تحتوي على مجموعة ٥ — فينيل أكثرها فعالية. كذلك فإن إحلال مجموعة ألكيل في الموضع ٦ من جزيء البيريميدين زاد أيضا من فعالية المركب. أما مشتقات ٥ — باراكلوروفينيل فقد تم الحصول على درجة مرتفعة من الفعالية المضادة للمتصوّرات في التجارب على الحيوانات وذلك من المركب المحتوي على مجموعة الايتيل في الموضع ٦ ، وأُعطي هذا المركب الاسم النوعي بيريميتامين pyrimethamine . وثمة مضاهاة بنيوية بين البيريميتامين ومستقلَب البروغوانيل الفعال . ويرجع مفعولهما المضاد للمتصوّرات إلى تثبيط الإنظيم المختزل لثنائي الهدروفولات. ويحتاج الطفيلي لهذا الانظيم بصفة أساسية في تخليق الفولات ، وهي عملية لازمة فى المراحل الأولى من تكوين الحموض النووية. وثبت أن فعالية البيريميتامين أشد من فعالية البروغوانيل بعدة مرات عند مقارنتهما وزناً بوزن.

$$Cl-C_6H_4-C_4N_2(NH_2)_2(C_2H_5)$$

البيريميتامين

٢ ، ٤ — ثنائي أمينو — ٥ — بارا — كلوروفينيل — ٦ — إيتيل بيريميدين

إن أساس الفعالية الانتقائية للبيريميتامين هو اختلاف درجة ارتباطه بالإنظيم المختزل لثنائي الهدروفولات في أنواع المتصورات المختلفة ، والأثوياء hosts الفقارية وحساسية الإنقسام النووي الشديدة لهذا المفعول فى طفيلي البرداء ، وذلك عند تطور المتقسمات schizonts في الكريات الحمر وأنسجة الكبد. ويعدّ البيريميتامين والبروغوانيل دواءين يكبحان نمو المتصورات ولا يبيدانها ، ويترك لطرق الدفاع الطبيعية بالجسم أمر طرح الطفيلي الذى يُكبح نموه.

لقد كان التوصل إلى البيريميتامين خطوة هامة في اصطناع المركبات العضوية استرشادا بالاعتبارات الكيميائية الحيوية (كما أكد بعض المؤلفين) وكان ذلك أقرب الى هدف إرليخ الخيالي من أي من مضادات البرداء الأخرى. وتم تحضير العديد من أملاح البيريميتامين غير الذوابة insoluble بهدف الحصول على مفعول مديد. وأدت التعديلات الكيميائية الإضافية للمركب ، ٢ ، ٤ — ثنائي أمينو ٥ — بنزيل بيريميدين إلى إنتاج مشتق ٣ ، ٤ ،

٥ ــ ثلاثي ميتوكسي البنزيل الذي يعرف بثلاثي الميتوبريم trimethoprim الذي له قدرة كبيرة على تثبيط الإنظيم المختزل لثنائي الهدروفولات في الجراثيم bacteria ، وقدر محدود من القدرة على الاتحاد بالإنظيم الموجود في الثدييات.

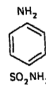
ثلاثي الميتوبريم

٢ ، ٤ ــ ثنائي أمينو ــ ٥ ــ (٣َ ، ٤َ ، ٥َ ــ ثلاثي ميتوكسي بنزيل) بيريميديــن.

لثلاثي الميتوبريم بمفرده بعض الفعالية ضد أنواع وذراري معينة من المتصورات البشرية ، ولكنه أقل فعالية من البيريميتامين. ويبدو أن عوامل في الثوي تؤدي دورا في فعالية التوليفات combinations المختلفة لهذا المركب مع مضادات البرداء الأخرى.

السلفونات والسلفوناميدات

أدى اكتشاف مفعول السلفانيلاميد كمضاد للجراثيم في الثلاثينات من هذا القرن ، والنجاح الهائل للسلفوناميدات الى اصطناع وتجربة عدد هائل جدا من المركبات ذات الصلة. والبنية الكيميائية للسلفانيلاميد هي :



ويمكن اشتقاق نوعين من المركبات عن طريق استبدال المجموعة الأميدية (SO_2NH_2) أو مجموعة الأمينو (NH_2). وتنتمي معظم السلفوناميدات الفعالة إلى النمط الأول حيث يستبدل بالمجموعة الأميدية مجموعة متغايرة الحلقة heterocyclic عادة. وتشمل المركبات الأخيرة في هذه السلسلة السلفاديازين ، والسلفاديميدين ، والسلفاميتيزول. وقد تم إنتاج مركبات أخرى من هذا النوع ترتبط بقوة مع بروتينات البلازما ، ويتم إفراغها ببطء شديد ، وهذه المركبات هي السلفاميتوكسي بيريدازين ، والسلفالين ، والسلفاديميتوكسين ، والسلفادكسين.

أما مركبات النمط الثاني التي تُقنّع فيها مجموعة الأمينو فيجب تفعيلها (تنشيطها) في الجسم بإزالة مجموعة الاستبدال ، نظرا لأن مجموعة الأمينو الحرة أساسية بالنسبة للفعالية المضادة للجراثيم. وتنشطر هذه المركبات في الأمعاء وتنطلق منها المادة الفعالة ببطء.

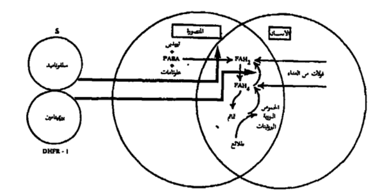
وقد سُجّل مفعول السلفوناميدات كمضادات للمتصورات في عام ١٩٣٧ ، واستخدم العديد من مشتقاتها بدرجات نجاح متفاوتة ضد برداء الانسان ، كما اختبرت ضد برداء الطيور والقوارض والقرود. ويرجع صرف النظر عن هذه المركبات إلى السرعة البطيئة ، وقصر مدة الفعالية ، والحاجة إلى جرعات كبيرة قد تكون سامة ، وذلك مع توافر مركبات أخرى يعتمد عليها بدرجة أكبر. لكن الاهتمام بالسلفونات والسلفوناميدات عاد من جديد في الستينات من هذا القرن بعد ظهور مقاومة المتصوّرة المنجلية **Plasmodium falciparum** لمركبات ٤ ــ أمينو كينولين.

وكانت هناك تقارير أفادت بكبت البرداء في مجذومين كانوا يعالجون بالدابســون (ثنائي أمينو ثنائي فينيل سلفون) ، وقد اتفق ذلك مع النتائج التي أكدت شدة فعالية هذا المركب ضد برداء القوارض في المختبر. وأكدت الدراسات السريرية **clinical** الأولى فعالية الدابسون ضد إصابات المتصورة المنجلية بالرغم من بطء هذه الفعالية. وبعد نجاح استخدام الدابسون كدواء إضافي للوقاية من البرداء بين أفراد القوات المنسلحة في جنوب شرق آسيا ، تم إنتاج العديد من مشتقات هذا المركب بهدف خفض سرعة استقلابه وإفراغه من الجسم.

إن القبول الأوسع نطاقا لتوليفات **combinations** السلفوناميدات مع مضادات الفولات لا يرجع فقط إلى نجاح استخدامها في مختلف حالات العدوى الجرثومية ، بل كذلك إلى تفهم طبيعة المفعول الناتج عن ذلك. وفي الأربعينات من هذا القرن كان من المفترض أن السلفوناميدات تتنافس مع حمض بارا أمينوبنزويك المشابه لها في التركيب ، وذلك على نفس الانظيم الجرثومي. ويدخل حمض بارا أمينو بنزويك في تركيب تميم إنظيم **coenzyme** حمض الفوليك. وقد تبين تثبيط اصطناع حمض الفوليك بالسلفوناميدات ، وكان الإنظيم المعرقل هو الإنظيم المنشىء لرباعي هدرو حمض التيريك . فالجراثيم والمتصورات تُنشيء من الطلائع (التي تعترضها السلفوناميدات) رباعي الهدروفولات الذي تستخدمه كل الخلايا كعامل مساعد في تكوين طلائع البورينات اللازمة لإنشاء الحموض النووية. وفى هذه الأحداث تتم أكسدة رباعي هدروفولات إلى ثنائي هدروفولات ويجب استعادته بالاختزال. ويتم ذلك بفعل الإنظيم المختزل لثنائي هدروفولات. ويعتبر تثبيط هذا الإنظيم خاصية عامة لمركبات ٢ ، ٤ ــ ثنائي أمينو

بيريميدين. ولهذه المركبات درجة انتقاء عالية نظراً لأن الكميات المطلوبة للتأثير على استقلاب طفيليات البرداء (أو أي كائنات مجهرية أخرى) أقل بآلاف المرات من الكمية التي تؤثر على إنظيمات الثدييات. ويؤثر المركّبان الفعّالان معاً بالتتابع على نفس السبيل الاستقلابي (الأيضي) في طفيلي البرداء، وهذا المفعول التآزري أكبر كثيرا من المفعول الإضافي additive للدواءين (مما يدل على حدوث تعزيز من أحدهما للآخر). ويوضح الشكل ٥ الفرق بين استقلاب حمض الفوليك في الانسان والطفيلي، ويبيّن النقاط التي يعمل عندها كل من السلفوناميدات ومضادات حمض الفوليك مثل البيريميتامين أو ثلاثي الميتوبريم[٣]

الشكل ٥ ــ مخطط يمثل المفعول التآزري للسلفوناميدات ومثبطات الانظيم المختزل لثنائي هدروفولات على طفيليات البرداء[١]



PABA = حمض بارا أمينو بنزويك ، FAH_2 = ثنائي هدروفولات

FAH4 = رباعي هدروفولات

DHFR = الإنظيم المختزل لثنائي هدروفولات.

(١) مقتبس بتصرف من :

Hitchings, G.H. (1978) In : Wood, C., ed., Tropical medicine : from romance to reality, London, Academic Press; New York, Grune and Stratton.

سلفاديازين

NH_2—(C6H4)—SO_2NH—(pyrimidin-2-yl)

ن ــ ٢ ــ بيريميدينيل سلفانيلاميد

---

(٣) ظهرت استجابة مبدئية طيبة للاقتراح الأوّلي بأن يكون الاسم الجّنيس generic لتوليفات combinations السلفونات أو السلفوناميدات مع المركبات المضادة للفولات (مثل البيريميتامين أو ثلاثي الميتوبريم) هو السلفانتيفولات (أو السلفانتيفول) ومن المحتمل أن يصبح أكثر شيوعاً.

سلفاديميتوكسين

نَ ــ (٦٢٣ ــ ثنائي ميتوكسي ــ ٤ بيريميدينيل) ــ

سلفاميتوكسي بيريدازين

نَ ــ (٦ ــ ميتوكسي ــ ٣ ــ بيريدازينيل) ــ سلفانيلاميد

سلفادكسين

نَ ــ (٥ ، ٦ ثنائي ميتوكسي ــ ٤ ــ بيريدينيل) ــ سلفانيلاميد

سلفالين

نَ ــ (٣ ــ ميتوكسي ــ ٢ ــ بيرازينيل) ــ سلفانيلاميد

والسلفوناميدات ذات الشأن الرئيسي في معالجة البرداء هي تلك المركبات ذات المفعول الطويل الأجل والتي يبلغ عمرها النصفي في الدم ما بين ٦٠ و ٢٠٠ ساعة مثل **السلفاديازين** ، **والسلفاديميتوكسين** ، **والسلفاميتوكسي بيريدازين** ، **والسلفادكسين** ، **والسلفالين**. وترجع أهمية هذه الأدوية إلى عدم الحاجة إلى تعاطيها على فترات متقاربة.

ويمثل سلسلة السلفونات المركب ٤ ، ٤ ــ ثنائي أمينو ثنائي فينيل سلفون (الدابسون ، DDS) ، وصيغته البنيوية كما يلي :

الدابسون

٤ ، ٤َ ــ ثنائي أمينو ثنائي فينيل سلفون

وقد شهدت الآونة الأخيرة العديد من مشتقات الدابسون ، ولكن لا يوجد دليل على أنها أفضل كثيرا من المركب الأصلي. ومن بين تلك المركبات أظهر كل من ثنائي فورميل الدابسون (ثنائي فورميل ثنائي أمينو ثنائي فينيل سلفون ، DFD) وزرق الأسيدابسون (ثنائي استيل

أمينو ثنائي فينيل سلفون ، DADDS) بعض الفائدة المرجوة ، ذلك لأن لهما بعض المفعول المديد.

ويختلف امتصاص وتوزّع وإفراغ السلفوناميدات والسلفونات اختلافاً كبيراً تبعاً للبنية الكيميائية لكل مركب ودرجة ذوبانه. وتمتص معظم السلفوناميدات بعد تعاطيها عن طريق الفم بسرعة نسبية. ويصل تركيزها في الدم إلى الذروة خلال ٤ ــ ٥ ساعات. والعامل الأساسي في توزيعها داخل الجسم بعد ذلك هو درجة ارتباطها ببروتينات البلازما (كالسلفوناميدات المديدة المفعول مثل السلفادكسين أو السلفالين). ويتم إفراغ أدوية التستلفة بثلاث طرق : جزء عن طريق الأستلة في الكبد ، وجزء عن طريق الأكسدة في الجسم ، وجزء يتم إفراغه كما هو بدون تغييره وتتم عملية الإفراغ بصفة رئيسية عن طريق الكليتين. ويستغرق إفراغ جرعة وحيدة من المركبات المديدة المفعول أكثر من ٧٢ ساعة. ويبين ذلك خطورة الآثار المؤذية التي تنتج عن إعطاء هذه المركبات بجرعات كبيرة أو تكرارها أكثر من اللازم.

وقد بينت نتائج المعالجة التجريبية لبرداء الانسان المنقولة إلى القرد البُومي owl monkey أن استخدام توليفة من أحد السلفوناميدات كالسلفاديازين مع البيريميتامين يضاعف من مفعول البيريميتامين بمقدار ٣٢ ضعفا ، ومن مفعول السلفاديازين بمقدار ٥٠ ــ ١٠٠ ضعف عندما تكون الإصابة بذرية strain غير مقاومة لأيّ من الدوائين. وعلى النقيض من هذه النتيجة ، كان مفعول نفس التوليفة على الذراري المقاومة للبيريميتامين مخيبا للآمال في الغالب. ومن المرجح أن يحدث هذا في حالات بُرداء المتصورة المنجلية falciparum في الانسان عندما تقاوم الذرية الخامجة infecting بشدة الأدوية المضادة للفولات. ويتفق ذلك مع ضآلة مفعول السلفوناميدات والسلفونات المبيد للمتقسمات schizontocidal ضد المتصورة المنجلية إذا استخدمت بمفردها.

وتستخدم حاليا على نطاق واسع توليفة combination السلفوناميدات المديدة المفعول مع المركبات المضادة للفولات مثل البيريميتامين لعلاج برداء المتصورات المقاومة لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين. وتوجد تفاصيل تعاطي هذه التوليفات الدوائية في الفصلين السادس والسابع.

سائر المركّبات بما فيها الصادّات (المضادات الحيوية)

لقد تم إنتاج عدد كبير من المركبات ، ودراسة مدى فعاليتها كمضادات للمتصورات.

وتشمل هذه المركبات الفيبريفوجين ، المستخلص من مسحوق جذور نبات دافع الحمى Dichroa febrifuga ومركب ٥ ـــ كلورو الرزيم racemic المشتق منه ، والعديد من مشتقات الغوانيد ، والتيريدين ، والكينازولين ، والتريازين ، والنافتوكينون ، وأميدين اليوريا ، والبيريدين ، والبيروكاتيكول ، والمواد العضوية الفلزية (مثل مشتقات الزرنيخ والبزموت) والصادّات (المضادات الحيوية) ومضادّات المستقلَبات antimetabolites (مثل الأكتينوميسين والسيكلوليوسين والميتوميسين ، الخ). ولكن القليل من هذه المركبات استمر اختباره على بُرداء الحيوان ، والقليل جداً منها تم استخدامها في الانسان. ومع ذلك فلقد كان هناك عدد من مضادات البرداء الجديدة والتي تبشر بنتائج طيبة من نتاج الدراسات المختلفة ، وعلى الأخص البرنامج العلمي الهائل الذي تم إجراؤه خلال العقد السابق بواسطة إدارة البحث والتطوير بالجيش الأمريكي. وسوف تذكر في الفصل الرابع تفاصيل هذا التطورّ الجديد في المعالجة الكيميائية.

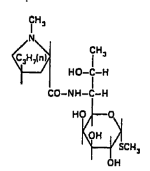
وفيما يلي سوف نناقش باختصار الوضع الراهن فيما يتعلق باستعمال الصادّات antibiotics في علاج البُرداء (الملاريا).

الصادات (المضادات الحيوية) : منذ اكتشاف فليمنغ للبنسلين عام ١٩٢٨ واستخلاصه في شكل بلّورات بواسطة تشان وفوري (نشرت هذه النتائج عام ١٩٤١) ، تم استخلاص عدة مئات من الصادات antibiotics وتنقيتها وتصنيفها. ومن بين تلك الصادّات تشمل مشتقات التتراسيكلين مجموعة متشابهة في تركيبها بدرجة كبيرة. وقد تم الحصول على أول صادّة في هذه المجموعة من جرثوم المتسلسلة المذهبة streptomyces aureofaciens ومازالت مجموعة التتراسيكلين في تزايد مستمر بعد مرور ٢٠ عاما.

إن تصنيف الصادّات معقّد ومثير للجدل ، كما أن طريقة عملها نوعية جداً. وهناك ثلاث طرق محتملة وهي : تثبيط انشاء جدار خلية الجرثوم ، وزيادة نفوذية الأغشية الهيوليّة (السيتوبلازمية) ، وإعاقة إنشاء البروتين أو الحموض النووية داخل الخلايا. وهناك علاقةٌ ما بين طريقة عمل الصادّات ومجال فعاليتها بوجه عام.

وقد سبق أن قام كوتني وغرينبرغ في عام ١٩٥٢ بتحديد قائمة تشمل ٣١ صادّة ، من بينها زمرة التتراسيكلين ، والكلورامفينيكول ، والغليوتوكسين ، والفوميغاسين ، والتيروتريسين ، وغير ذلك ، ممّا له بعض الفعالية المضادّة للمتصوّرات antiplasmodial. وللصادتين الأوّليّين في هذه القائمة فعّالية علاجية بطيئة ضد بُرداء الانسان ، وفعّالية وقائية سببية جزئية

ضد بُرداء الطيور. وقد تم أيضا اختبار كل من البروديجيوسين prodigiosin والريفامبيسين rifampicin.



اللينكوميسين : وهو صادّة antibiotic تم استخلاصها من متسلسلة streptomyces بالتربة ، ولا يشبه أيا من المركبات الرئيسية في هذه المجموعة. وقد تم تحضير عدد من مشتقاته ، ومن بينها الكليندامايسين ، وهي تستخدم على نطاق واسع لعلاج مختلف الأمراض الجرثومية. وطبقا لإجماع الملاحظين المتمرّسين وذوي الخبرة بصفة عامة ، تعتبر مجموعتا التتراسيكلين واللينكوميسين فقط من بين الصادّات ، ذات فعالية واضحة كمضادات للمتصورات. وقد كان الاهتمام بالمركبات التى هي من مجموعة اللينكوميسين راجعاً إلى فعاليتها ضد الإصابات بذاري المتصورات البرغية P. berghei المقاومة لكل من الكلوروكين والدابسون. وأظهرت دراسات أخرى أجريت على إصابات محدثة في قرود الريص rhesus بالدم أو بالحيوانات البوغية sporozoites بالمتصورة الميمونية P. cynomolgi أن للكليندامايسين فعالية واضحة ضد المتقسّمات schizonts الباكرة والآجلة في الأنسجة. ويؤدي ذلك إلى الوقاية أو العلاج الجذري في نسبة كبيرة من الحيوانات المصابة. وهذا المركب بالاضافة إلى مشتق آخر من اللينكوميسين يحتوي على ذرة الكلور كانا قادرين على شفاء الإصابات المحدثة بالأتاريف trophozoites باستخدام جرعات يمكن احتمالها جيدا. وكان كلا المركبين فعالا بدرجة متساوية ضد الذراري الحسّاسة للبيريميتامين. وبعض المركبات الجديدة فعالة ضد الإصابات بذرية المتصورة المنجلية الشديدة المقاومة في القرود البومية.

وعلى الرغم من أن لمجموعة التتراسيكلين فعالية ضد العديد من أنواع الجراثيم ، والمَفْطورات mycoplasmas والريكيتسيات ، والمتدثرات chlamydiae فإن هناك عدداً متزايداً من هذه الكائنات المجهرية يكتسب مقاومة لها.

وقد ثبت أن زمرة التتراسيكلين ، مضافا إليها الكينين عادةً ، لها تأثير كابت لبُرَداء الانسان. وأن لها قيمة كدواء إضافي للعلاج الجذري من عدوى المتصورة المنجلية المقاومة للكلوركين. كما استخدمت الصادّة المسمّاة كليندامايسين ، بمفردها أو في توليفة مع الكينين ، لعلاج بُرَداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوركين في تايلاند. وكانت النتائج حسنة بدرجة معقولة ولكن مع حدوث تأثيرات مؤذية بالنسبة للقناة الهضمية. ويعتقد أن هذا الدواء من أقوى المركبات المضادة للمتصورات antiplasmodial بين الصادّات ، ولكن دوره محدود كمضاد للبرداء نظراً لسميته.

الاعتبارات الدوائية العامة

كقاعدة عامة ، يعتمد المفعول العلاجي الكيميائي لدواء ما على وجود تركيز كافٍ منه في السوائل التي تدور في الأنسجة ، وكذلك على حساسية الكائن المجهرية المستهدف. ويعتمد تركيز الدواء عند وصوله إلى الكائن الحي الذي يؤثر عليه ، على امتصاص هذا الدواء ، وتوزيعه ، والتخلص منه.

وقد يتعيّن أن يجتاز الدواء عددا من الأغشية الخلوية المتتالية حتى يتمكن من الوصول إلى موضع تأثيره داخل الجسم. وتحيط بالمعدة والأمعاء ونُبَيْبات tubules الكلى وجُيَيْبانيات sinusoids الكبد والمخ ، طبقات من الخلايا تنظم دخول المواد إلى هذه الأعضاء. وتتكون الأغشية الخلوية أساساً من طبقة مزدوجة من جزيئات دهنية موجهة ما بين طبقتين عديدَيْ الببتيد polypeptides. وتخترق الأدوية والمواد الغذائية هذه الأغشية بأساليب نقل مختلفة مثل الانتشار diffusion خلال الوسط الدهني ، والرشح خلال المسام pores والنقل الفاعل active transfer بواسطة حَمَلَة مُتَأنية ionized carriers.

ويعتمد الامتصاص من المعدة والأمعاء على أدائهما لوظيفتهما ، وهو يتأثر بعوامل مثل الحمى. ويتغير معدل الامتصاص عند الحقن بحسب نوع الدواء ، وذوبانه ، والخواص الطبيعية للمستحضر. ولا يرتبط توزيع الدواء داخل الجسم بنوع المركب فقط بل أيضاً بالوظائف النوعية للأعضاء الداخلية. ويرتبط كثير من الأدوية ببروتينات المصورة (البلازما) ولاسيما الجزء الألبوميني وهذا الارتباط عَكوس reversible . ويوجد توازن دينمي بين الجزء المرتبط وغير المرتبط من الدواء. ويمكن النظر إلى الدواء المرتبط كمستودع اختزاني ، نظرا لأن الجزء الطليق فقط هو الفعّال. ولذلك أهمية عملية عظيمة في استخدام بعض السلفوناميدات.

ومن الواضح أن الهدف في العلاج الفعال لنوبة البرداء الحادة هو التوصل إلى تركيز للدواء في الدم يكفي للتأثير على الطفيلي داخل الكريات الحمر. ويحتمل أن يكون تركيز الدواء في هذه الكريات أعلى بكثير منه في المصورة (البلازما).

ويتخلص الجسم من الدواء بطريقتين : إذ تُفرغ بعض الأدوية إما بدون تغيّر ، وإما وهو الأغلب ـــ بعد استقلابها metabolism ، أما البعض الآخر فلا يطرأ عليه تغيير ويتم تثبيته من قِبَل أنسجة معينة. وبينما يعتبر الكبد أهم أعضاء الجسم بالنسبة لاستقلاب الأدوية ، فإن أهم أعضاء الإفراغ هي الكلى. ويمكن أن تؤدي التغيرات الكيميائية الحيوية التي تتعرض لها الأدوية داخل الجسم الى زيادة مفعولها أو إبطاله. ويتم إبطال مفعول الأدوية من خلال عمليات الأكسدة والاختزال (الإرجاع) والحَلْمهةَ hydrolysis . ولسرعة إبطال المفعول تأثير كبير على طول مدة تأثير الدواء. ويمكن إبطال مفعول الأدوية عن طريق تفاعلات الاقتران conjugation وهى أحداث استقلابية يؤدي ثلاثي فوسفات الأدينوزين وحمض الغلوكورونيك والأسْتَلَة ... الخ أدواراً فيها. ويمكن أيضا أن تتحول الأدوية إلى مركبات فعالة. فمثلا يتأكسد البروغوانيل ويتحوّل إلى مستقلب فعّال ضد البرداء. ويتم استقلاب الكثير من الأدوية بواسطة إنظيمات موجودة في الجُسَيْمات الصغرية microsomes داخل خلايا الكبد. وتختلف مدة افراغ الأدوية اختلافا هائلا يتراوح بين أقل من ساعة وأكثر من أسبوع بكثير. ويتم افراغ معظم الأدوية بنمط أُسّي exponential بحيث إنه عندما تعطى جرعة واحدة من دواءٍ ما ، فان الكمية التي يتم إفراغها في وحدة زمنية تمثل نسبة ثابتة من الكمية المتبقية. ويدل هذا ضمناً على أنه من المستحيل عملياً إحداث مفعول طويل الأمد باعطاء جرعة كبيرة من دواء يفقده الجسم بسرعة. ويمكن إطالة مفعول مثل هذه المركبات اما بتأخير امتصاصها ، أو بزيادة معدل تعاطي جرعاتها (مثلما يحدث في علاج البُرَداء الحادة بالكينين عندما يعطى الدواء كل ٦ ـــ ٨ ساعات). ويتراكم الدواء عندما يزيد معدل المأخوذ منه على معدل تخلص الجسم منه. فإذا أعطي دواء يتخلص الجسم منه بنمط أُسيّ على فترات منتظمة ، وكان الجسم يتخلص من جزء ثابت من الدواء الموجود في الجسم بين هذه الفترات ، فإنه يمكن حساب مدى تراكم الدواء بسهولة. ولبعض الأدوية قدرة استثنائية على التراكم ببطء في بعض الأنسجة ، مثل الكلوروكين الذي يؤدي تركيزه في العين إلى ضرر بالشبكية ، ويمكن أن يحدث آثاراً ثانوية في أنسجة أخرى كالجلد (انظر الصفحة ٩٢).

وتفسر التغيرات الواسعة التي تحدث في مصير الأدوية في جسم الانسان التفاوت الشديد فيم عدل تعاطي الأدوية. فمن الضروري بالنسبة لمعظم الأدوية ذات المفعول العلاجي الملحوظ

أن يصل التركيز في الدم إلى مستوى فعال بأسرع ما يمكن ، وأن يتم الابقاء على هذا التركيز وقتا كافيا. ويتحقق هذا بمبدأ «جرعة التحميل loading dose» الأولية التي تتلوها جرعات محافظة أقل. وغالبا ما يكون الحقن في الوريد هو الطريقة الوحيدة المتاحة للحصول على المفعول السريع والمركز. وعند الحاجة إلى مفعول ثابت وأطول أمداً يعتبر الحقن في العضل طريقة ملائمة ، شريطة أن يحتمل الدواء جيداً في موضع الحقن. أما إذا رُغب في تركيز موحد من الدواء في سوائل الجسم فما زال التعاطي عن طريق الفم هو الطريقة المفضلة ، وذلك بالرغم من تأثره بالتوافر البيولوجي للمركب الفعال تبعا لتركيبته الصيدلانية. وهكذا مثلا يمكن لأقراص الكينين الملبَّسة بقشرة سكرية ، بهدف تلافي مرارة الدواء ، أن تتصلّب بعد مدة من تخزينها ، ويؤدي ذلك إلى امتصاصها الجزئي فقط في الجهاز الهضمي. وهناك حالات مماثلة لمستحضرات علاج الأطفال ضد البرداء (الملاريا).

وتعد معرفة المعدلات التي يتم بها استقلاب metabolism الأدوية ، والعوامل التي تؤثر على هذه العملية ، ذات أهمية سريرية clinical كبرى. ويعرف العمر النصفي half-life للدواء بالوقت اللازم لانخفاض تركيزه في المصوَّرة (البلازما) بمقدار ٥٠٪. ويحدد هذا مدة مفعول الدواء وبالتالي المدة المثلى بين الجرعات. وترتبط استجابة الكثير من الأدوية ارتباطاً وثيقاً بتركيزها في الدم. ويمكن الحدّ بدرجة كبيرة من التغيرات الفردية الملحوظة في الاستجابة لجرعة معيارية من الدواء إذا ما حددت الجرعة بالنسبة لكل شخص على حدة.

ويتأثر استقلاب الأدوية بعدة عوامل تتضمن التكوين الخلقي ، والسن ، والحالة التغذوية ، والعلاج السابق أو المتزامن بأدوية أخرى ، وكذلك الحالات المرضية مثل إدمان الكحول ، ومرض الغدة الدرقية ، وأمراض الكبد ، وقصور القلب.

التعبير عن الجرعات ووصف الأدوية للأطفال

يتم تحديد جرعات الأدوية المضادة للبرداء بأجزاء الغرام (غ) أو المليغرامات (مغ) وكذلك أيضا يتم تحديد محتوى الأقراص والأشكال الصيدلية الأخرى مثل المستحضرات المزروقة (الحُقَن). وجميع الأدوية المضادة للبرداء والمستخدمة بصفة عامة عبارة عن قواعد عضوية تكوّن أملاحاً مع الحموض المختلفة. وباستثناء بعض المركبات (البيريميتامين والأمودياكين) ، تستخدم مضادات البرداء على شكل أملاح ، لأن ذلك يعطي للدواء بعض الخصائص المفيدة (التَبَلْوُر ، والثبات ، والذوبان) التي لا توجد في القاعدة عادة. ونظرا لأن الجزء القاعدي هو فقط الفعال علاجيا ، كما أن نسبة هذا الجزء تختلف في الأملاح المختلفة ، فان

جرعات الأدوية المضادة للبرداء يجب التعبير عنها على أساس القاعدة. ويبين معظم المنتجين محتوى القاعدة في منتجاتهم من الأدوية المضادة للبرداء أو المحتوى من كل من الملح والقاعدة. ومع ذلك فان الكينين عادة ما يوصف على أساس الملح ، ورغم أن الغرام الواحد من الهدروكلوريد ، أو ثنائي الهدروكلوريد ، يحتوي على ٨٢٪ من القاعدة الفعالة ، بينما تحتوي نفس الكمية من السلفات الحمضي على ٥٩٪ فقط من القاعدة الفعالة.

وجرعات الأدوية القديمة مقبولة بصفة عامة ، وقد تم تحديدها نتيجة للخبرة السريرية clinical. أما الأدوية الجديدة فتمر بدراسات منظمة من خلال التجارب السريرية والعلاجية. وتختلف الارشادات التي تقدمها دساتير الأدوية الوطنية ، فبينما يعطي دستور الأدوية البريطاني حدود جرعات الأدوية ، فان دستور الأدوية الأمريكي يعطي الجرعة المعتادة بالاضافة الى حدود الجرعات. وقد حسبت هذه الجرعات للبالغين على أساس أن وزن الجسم يتراوح ما بين ٦٥ و ٧٠ كغ. ومع ذلك فان هناك اختلافاً في مدى استجابة الفرد للأدوية. ويجب أن يؤخذ ذلك في الحسبان خصوصاً في الأوضاع البدنية غير العادية للمريض وأيضاً في حالات المرض الشديد. وكبار السن لهم قدرة أقل على استقلاب الأدوية ، ويجب استخدام الجرعة الأقل في حالاتهم. وكلما كان من الضروري ضبط الجرعة لدواء ما ولمريض معين ، كما في حالة الأطفال وكبار السن ، فان أفضل علاقة هى العلاقة بالمساحة السطحية للجسم. ومع ذلك فلا توجد علاقة يمكن الاعتماد عليها بالنسبة للرضّع ، وذلك لأن عمليات الاستقلاب والإفراغ لم تكتمل عندهم بعد. والغالب أن تحسب جرعات الأطفال بعلاقات مختلفة أكثرها شيوعا علاقة يونغ وهي كما يلي :

$$\text{جرعة الطفل} = \text{جرعة البالغ} \times \frac{\text{عمر الطفل بالسنين}}{\text{عمر الطفل بالسنين} + ١٢}$$

ولا تعتبر أي من العلاقات التي تستخدم لحساب جرعات الأطفال مرتضاة تماماً ، حيث إنها جميعا تفترض أن بعض المقاييس ــ عمر الطفل ، أو وزنه ، أو المساحة السطحية لجسمه ــ يمكن تعيينها بدقة. والعمر في الغالب مثار جدل ، ويتأثر الوزن بالوذمة edema أو الهزال ، بينما يكون حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية للجسم معقدا للغاية في الحالات العادية. وأفضل توفيق بين تلك العلاقات هو استخدام الطريقة المئوية التي قدمها ذوو الخبرة من أطباء الأطفال (انظر الجدول ٢).

الجدول ٢ ــ طريقة النسبة المئوية للوزن لتحديد الجرعة للأطفال

وزن الطفل(١) بالكيلو غرام	النسبة المئوية من جرعة البالغين (بافتراض أن وزن البالغ ٦٥ كغ)
٤٫٥	١٥٫٠
١٠٫٠	٢٥٫٠
١٥٫٠	٣٣٫٣
٢٣٫٠	٥٠٫٠
٣٠٫٠ ــ ٤٠٫٠	٧٥٫٠
٤٥٫٠ ــ ٦٥٫٠	١٠٠٫٠

(١) وتمثل تلك الأوزان المتوسط التقريبي الذي يقابل مجموعات الأعمار التالية تقريبا : ١ ــ ٦ أشهر ، ٦ ــ ١٢ شهر ، ٢ ــ ٤ سنوات ، ٤ ــ ٧ سنوات ، ٧ ــ ١١ سنة ، ١١ ــ ١٦ سنة.

وهناك طريقة أخرى تقريبية وسهلة لحساب الجرعات للأطفال وتعتمد على نسب حسب العمر ، وهي كما يلي :

عمر الطفل	النسبة من جرعة البالغين
الرضع حتى سن سنتين	١/٨ إلى ١/٤
الأطفال من ٢ إلى ٦ سنوات	١/٤ إلى ١/٢
الأطفال من ٦ إلى ١٢ سنة	١/٢ إلى ٣/٤
الأطفال أكبر من ١٢ سنة	٣/٤ إلى ١

والدقة المتناهية في حساب جرعات الأطفال مستحيلة في الممارسة العامة. ويحتاج الطفل البدين جدا والذي يعاني من الوذمة edema إلى الحد الأعلى من النسب المحددة ، بينما يحتاج الطفل الهزيل إلى الحد الأدنى. وإذا لم يكن هناك دليل على وجود مرض في الكبد أو الكلى ، يمكن جبر الكسور في حساب الجرعات بأمان. وينصح دائما بمراجعة حساب الجرعات مع تعليمات منتج الدواء. ومن الممكن أن يتأخر أو يقل الامتصاص من القناة الهضمية في الأطفال الذين يشتد المرض عندهم وكذلك قد يفسد احتمال القيء الجرعة المقصود اعطاؤها. ويمكن التغلب على هذه المشكلة بإعطاء الدواء حقناً ، بشرط أن تكون الجرعة صحيحة. ومع

ذلك فربّما يمثل الحقن في الوريد والعضل لعدد من مضادات البرداء بعض الخطورة. ومن المفيد إعطاء نصف الجرعة المطلوبة أولا ، ثم إعطاء النصف الآخر بعد ساعة أو ساعتين. ويجب أن يكون الحقن ببطء شديد ، ويفضل عادة الحقن في الوريد مع محلول غلوكوزي ــ ملحي فيزيولوجي.

تسـميات مضـادات البـرداء ورَصْـد آثـارها المؤذيـة

تُعْرَف معظم الأدوية المضادة للبرداء بأسماء متعددة، ويسبب ذلك بعض الالتباس. أما الأدوية الجديدة ، إذا اعتبرت مناسبة للاستخدام العام ، فتطرح في السوق بأسماء مسجلة الملكية للمنتج (أسماء تجارية) وتسجل كعلامة تجارية. وكلما أثبت دواء جديد نجاحاً تجارياً استُنبطت له طرق إنتاج بديلة عن طريق المنافسين. وبهذه الطرق يتم التغلب على القيود الناجمة عن حق التسجيل بحيث يعُلن عاجلا أو آجلا عن المركب الجديد تحت أسماء تجارية مختلفة مسجلة الملكية. فضلًا عن أنه يحتمل إنتاج سلسلة من المركبات الجديدة التي تحدث مفعولًا طبياً مشابهاً ، ولكنها تختلف إلى حدٍ ما في البنية الكيميائية. ويُعلَن عن هذه المركبات تحت أسماء تجارية مختلفة مسجلة الملكية تؤدي إلى زيادة الالتباس في تسمية الأدوية الجديدة.

وبعد أن ينشأ احتمال لاستخدام دواء جديد فإنه يعطى اسماً متفقاً عليه. وهذه الأسماء غير مسجلة الملكية للأدوية الجديدة ، تُختار وتُحدَّد عن طريق لجنة وطنية لدستور الأدوية أو أي جهاز مشابه. والأساس الذي يعتمد عليه تحديد هذه الأسماء هو اختصار الاسم الكيميائيّ الكامل ، وغالباً ما يكون من الصعب تذكّره وكتابته. ولذلك فمن الملائم ، لأسباب تجارية ، أن يطرح الدواء تحت الاسم التجارى المسجل الملكية وذلك يجعل من الصعب الاتفاق على اسم محدد للاستخدام العام ، رغم أن وجود الدواء باسم متفق عليه يكون في الغالب أقل تكلفة.

وتحت ظروف معينة ، تصل الى التأكيد الرسمي لفائدة الأدوية الجديدة (وليس من الضروري أن تكون فائدتها أكبر من فائدة المركبات الأخرى) ، يتم إدخال هذه الأدوية في دساتير الأدوية الوطنية والدولية. وفي هذه الحالة تعطى هذه الأدوية أسماء غير مسجلة الملكية يتم الموافقة عليها من البداية. وبالطبع ، فإن كل المركبات تعرف تبعاً لأسمائها الكيميائية التي

تدل على البنية الكيميائية الأساسية. وغالباً ما يكون لسلسلة الأدوية ذات البنية الكيميائية والمفعول المتشابهين الاسم الجّنيس generic لزمرتها الكيميائية النوعية (مثل ٤ ــ أمينوكينولينات).

وبالإضافة إلى الأسماء التجارية أو المسجلة الملكية المختلفة ، ربما يعرف دواء ما في بلدان مختلفة تحت أسماء مختلفة غير مسجلة الملكية : فعلى سبيل المثال ، الدواء الذي يعرف بصفة عامة بالبروغوانيل ، كان في الأصل يعرف بالرقم الرمزي م ٤٨٨٨ ، ثم طرح في السوق تحت الاسم التجاري بالودرين ، وهو اسم مسجل الملكية للشركة المعنية ، ثم أُدخل في دستور الأدوية البريطاني تحت اسم بروغوانيل ، وهو الاسم الذي يمكن لأي انسان أن يستخدمه. وقد قُبِل هذا الاسم مؤخرا كاسم دولي غير مسجل الملكية ، وهو الآن الاسم الرسمي الصحيح لهذا المركب. ومع ذلك فإن الاسم غير المسجل الملكية لهذا المركب في الولايات المتحدة الامريكية هو كلورغوانيد ، وفي الاتحاد السوفيتي هو بيغومال ، وهناك على الأقل اثنا عشر اسماً تجارياً لهذا المركب.

وعندما تستخدم الأسماء التجارية فان الحرف الأول منها يكتب عادة كبيراً في اللغة الانكليزية (مثل Paludrine). وفي الولايات المتحدة الأمريكية يحفظ الحق في هذه الأسماء باضافة علامة ®والتي تعني علامة مسجلة. أما الأسماء غير المسجلة الملكية فتكتب كلها بالانكليزية بحروف صغيرة (مثل proguanil).

وتقوم منظمة الصحة العالمية منذ عام ١٩٤٩ بالتنسيق في اختيار الأسماء الدولية غير المسجلة الملكية للمركبات الصيدلانية. وتقُدَّم الاقتراحات بتلك الأسماء الى منظمة الصحة العالمية بصفة دورية ، ثم تُجاز أو لا تُجَاز طبقاً لمبادىء محددة بدقة.

ويفضل استخدام الأسماء الدولية غير المسجلة الملكية بالنسبة للأدوية المضادة للبُرَداء إلا إذا كان المقصود هو الاشارة إلى منتج معين لشركة معينة. وطبقا للقواعد العامة التي يمكن الاسترشاد بها في استنباط مثل هذه الأسماء ، يضاف في نهاية الاسم النهايات الآتية : «ine» للقلوانيّات والقواعد العضوية ، و «quine» (وفي اللغة الروسية «hin») للأدوية التي تحتوي على زمرة كينولينية و «crine» للأدوية التي تحتوي على زمرة أكريدينية[٤].

(٤) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية (الأسماء غير المسجلة الملكية للمواد الصيدلانية : التقرير العشرون للجنة خبراء منظمة الصحة العالمية).

الرَّصْد الـدوائـي Drug monitoring

إن إدخال أدوية جديدة للاستخدام في هذه الأيام يواجه عدة مشاكل بسبب التدخل المتزايد من جانب الحكومات لحماية الصالح العام ، بحيث يتم تخفيض التكاليف المرتفعة ، والتكرار الزائد لبعض المركبات ، والتأثيرات المؤذية التي يسببها بعض هذه الأدوية.

وقد حددت بعض البلدان المتقدمة عدة طرق لرصْدْ monitoring التأثيرات المؤذية للأدوية الجديدة ، وتقوم جميع شركات الأدوية الكبرى بما يسمى «التَّتبُّع بعد التسويق». واقترحت منظمة الصحة العالمية عام ١٩٧١ نظاما عالمياً للرَّصْد الدوائي. والغرض الأساسي من مثل هذا الرَّصْد ، هو تقليل الزمن الذي يمضي بين إدخال دواء جديد للاستعمال الطبي العام ، واكتشاف أنه يؤدي إلى تفاعل مؤذٍ لم يكن متوقَّعاً حدوثه طبقا لنتائج التجارب السريرية clinical الأولية ، والتي تكون بالضرورة مقصورة على عدد صغير من الناس.

وبالرغم من أن التأثيرات المؤذية للأدوية المضادّة للبرداء قليلة نسبياً ، إلا أن بعضها يكون أكثر شيوعا في بعض أنحاء العالم ، وذلك مثل التأثيرات الحالّة للدم للبريماكين أو السلفونات في الأشخاص الذين يعانون من عَوَز نازعة هدروجين الغلوكوز ــ ٦ ــ فسفات G6PD . وفي الآونة الأخيرة حظيت المشاكل المتعلقة بالاستخدام الطويل الأجل للمركبات الوقائية باهتمام أكبر. وفي الفصل السادس تفاصيل عن التأثيرات المؤذية للمركبات المضادة للبُرَداء.

وقد زاد عدد المنتوجات الدوائية في السوق خلال العقد الماضي زيادة ملحوظة. ونجم عن ذلك ظهور عدد كبير من الأدوية المتشابهة أو المماثلة تحت أسماء تجارية عديدة أدّت الى حالة من الحيرة والإرباك لدرجة جعلت من العسير اختيار المنتوج المناسب. ومن الواضح أنه للوصول إلى أفضل استخدام ممكن للمصادر المالية المحدودة في البلدان النامية ، حيث تكون الأمراض السارية على وجه الخصوص شائعة ، لا بُدَّ من تحديد عدد الأدوية التي تحمل أسماء مختلفة ولكن لها نفس الصفات. وقد اقترحت منظمة الصحة العالمية مؤخراً اختيار عدد من الأدوية الأساسية الجنيسة generic ذات الأهمية الجوهرية ، ولكن قبول مثل هذه القائمة يعتمد أساساً على قرار البلدان المعنية.

الفصل الثالث

دوائيات المركبات المستخدمة حالياً

مركبات فردية [1]

الكينين

الصيغة البنيوية

الكينين

٦ ميتوكسي ــ ألفا

(٥ ــ فينيل ــ ٢ ــ كينوكليدينيل) ــ

٤ ــ كينولين ميتانول

مجال الفاعلية في برداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites
(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر } غير فعال . ولا يصلح الكينين للوقاية السببية.

(٣) الأطوار اللاجنسية خارج الكريات الحمر : للكينين فاعلية قوية بوصفه مبيداً للمتقسّمات schizontocide في الدم في جميع أشكال برداء الانسان ، ولذلك فهو دواء ناجع في الشفاء السريري . أما عند الاستخدام الطويل الأجل فغالبا ما يتم الشفاء أو العلاج الجذري من الإصابة ببرداء المتصورة المنجلية ، ولكن ذلك نادر الحدوث في حالات الإصابة ببرداء المتصورة النشيطة ، وأما بالنسبة للكبت أو العلاج الكابت فيعتبر الكينين أقل فاعلية من مركبات ٤ ــ أمينوكينولين أو الميباكرين .

---

(١) تقدير جرعات هذه المركبات وطرق تعاطيها وتأثيراتها الضارة يتم تناولها في الفصل السادس . ويضم الملحق ٢ قائمة بمرادفاتها ، وفي الملحق ٣ معلومات أخرى عن تركيباتها ، وفي الملحق ٤ معلومات عن اختبارات الكشف عن وجود مضادات الملاريا في السوائل الحيوية .

(٤) العرسيّات gametocytes : للكينين بعض الفاعلية ضد العرسيّات غير الناضجة ، وهو غير فعال ضد العرسيّات الناضجة في حالة برداء المتصورة المنجلية . وهو مبيد فعّال للعرسيّات في حالات برداء المتصورة النشيطة ، والبيضوية ، وبرداء الرِبْع ، ولكنه قليل الشأن في الوقاية بإبادة العرسيّات .

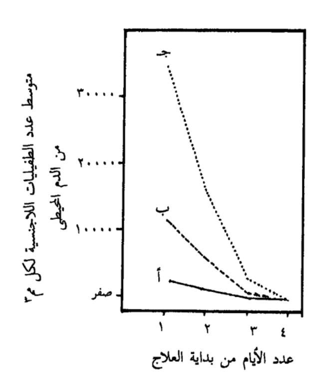
(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : غير فعال ، ولذلك فإنه لا يؤدي إلى شفاء جذري إذا استخدم بمفرده . ولكن إعطاء الكينين بالإضافة إلى مركبات ٨ ــ أمينوكينولين يمكن أن يؤدي إلى الشفاء من عدوى المتصورة النشيطة بدرجة كبيرة .

(٦) الفعالية العامة : أثبتت الخبرة الطويلة أهمية الكينين في علاج البرداء . ولكن نتيجة لسمّيته النسبية في جرعته العلاجية فقد حلت محله مركبات ٤ ــ أمينوكينولين للشفاء الجذري من برداء الرِبْع والمتصورة المنجلية في المناطق التي مازال فيها الطفيلي حساساً للكلوروكين . وقد استبدلت بالكينين أيضا مركبات ٤ ــ أمينوكينولين للعلاج من الحالات الحادة لبرداء المتصورة النشيطة أو البيضوية ، بالرغم من أن جميع هذه الأدوية لن تؤدي إلى شفاء جذري ، لأنها تفتقد الفعالية ضد الأشكال الموجودة خارج الكريات الحمر في الأنسجة (الهاجعات) .

ونتيجة لمفعول الكينين الثابت في الأشكال الناتجة عن التكاثر التقسمي schizogonic في الدم ، يمكن استخدام الكينين بثقة لتخفيف أعراض البرداء الحادة (الشكلان ٦ و ٧)

ومازال بعض الخبراء متمسكّين بوجهة النظر التي تؤيد عدم تفوق أي من المركبات الاصطناعية الجديدة على الكينين في العلاج الفوري للاصابات الحادة بالمتصورة المنجلية.وهذا الرأي مقبول بصفة خاصة في المناطق التي انخفضت فيها حساسية برداء المتصورة المنجلية لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين . ويعتبر الكينين حاليا أفضل دواء لعلاج الحالات الحادة للبرداء في تلك المناطق ، وذلك لأن معظم ذرارى المتصورة المنجلية P.falciparum المقاومة للكلوروكين تحتفظ بحساسيتها له (الفصل السادس) .

الشكل ٦ ــ تأثير ثنائي هدروكلوريد الكينين على طفيليات الدم اللاجنسية في حالات البرداء الحادة ، بجرعات من ١ إلى ٢ غرام / ٤٥ كغ من وزن الجسم

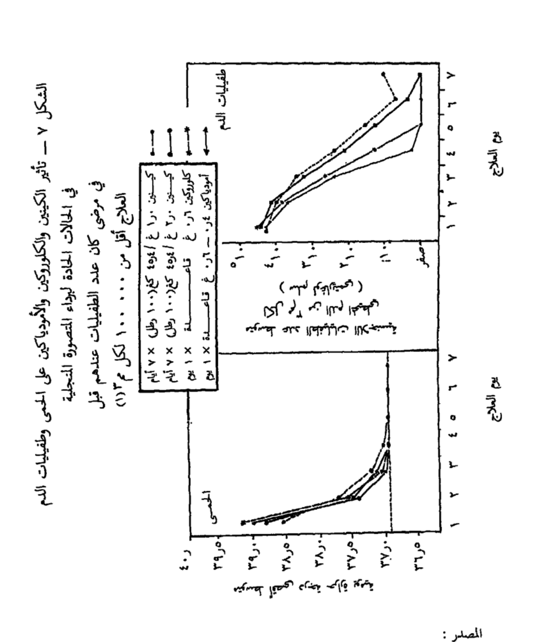


أ = المتصورة الوبالية P.malariae ٣٢ حالة .

ب = المتصورة النشيطة P.vivax ٢٩٣ حالة .

جـ = المتصورة المنجلية P.falciparum ٦٤٥ حالة .

معلومات من قسم بحوث البرداء ، معهد البحوث الطبية ، ماليزيا ١٩٤٦ ــ ١٩٤٧ .



الشكل ٧ — تأثير الكينين والكلوروكين والأمودياكين على الحمى وطفيليات الدم في الحالات الحادة لبرداء المتصورة المنجلية في مرضى كان عدد الطفيليات عندهم قبل العلاج أقل من ١٠٠٠٠٠ لكل م٣ (١)

المصدر :

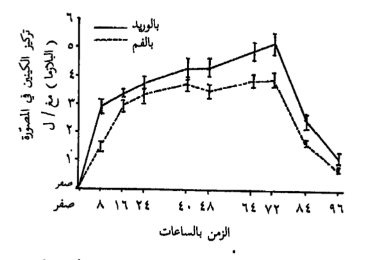
Wilson, T. & Edeson, J. F. B.(1958) *Medical journal of Malaya*, 12: 472.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يمر الكينين خلال المعدة دون أن يطرأ عليه أي تغيير ، ويُمتص بسرعة امتصاصا شبه تام في الجزء العلوي من الأمعاء ، ويدور في الدم في شكله القاعدي . وبينما يختلف تركيز الكينين في المصوّرة (البلازما) تبعا لطريقة تعاطيه فإنه يظهر في البول خلال ساعة أو أقل سواء تم تعاطيه بالفم أو حقنا بالعضل أو الوريد . ويتم استقلاب (أيض) الكينين بسرعة بواسطة الأنسجة ، أو يفرغ بدون تغير في البول ، ويبقى القليل منه في الجسم بعد مرور ٤٨ ساعة على تعاطي آخر جرعة . ويبلغ عمره النصفي حوالي ١٠ ساعات . كما يبلغ تركيز الكينين في الدم ذروته في خلال ١ ــ ٣ ساعات بعد تعاطي جرعة واحدة بالفم . وتبلغ كمية الدواء في الكريات الحمر حوالي $\frac{1}{5}$ كميته في المصوّرة (البلازما) . ومن الضروري غالبا أن يبلغ تركيز

الشكل ٨ ــ مقارنة متوسط مستويات الكينين في المصوّرة (البلازما) في ٢٢ متطوع من الأصحاء بعد تعاطي ثنائي هدروكلوريد الكينين بالفم

(١٫٦٢ غ من القاعدة يوميا لمدة ٣ أيام في ٣ جرعات مقسمة) و ١١ متطوع تعاطوه حقنا بالوريد لمدة ٧٢ ساعة (٠٫٤٩ غ من القاعدة في كل ٥٠٠ مل من محلول كلوريد الصوديوم ٩ غ / ل كل ٨ ساعات والمجموع ١٫٤٧ غ كل ٢٤ ساعة)[1]



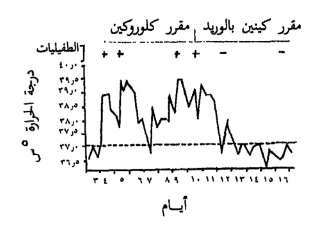
(١) تحققت مستويات أعلى بدرجة كبيرة بالحقن بالوريد بعد ٤٨ ، ٦٤ ، ٧٢ ساعة (الأعمدة الرأسية = ± انحراف معياري)

المصدر

: Hall A. P. et al. (1973) *Clinical pharmacology and therapeutics*, 27: 66

الكينين في المصوّرة ٢ ــ ٥ مغ / ل لخفض تركيز طفيليات الدم في الحالات الحادة للبرداء النشيطة ، و ٥ مغ / ل للقضاء على الطفيليات اللاجنسية في الدورة الدموية (الشكل ٨) . أما التركيزات التي هي أقل من ٢ مغ / ل فلها أثر ضئيل . وعادة ما تكون التركيزات اللازمة في حالات برداء المتصورة المنجلية أعلى بعض الشيء . وفي كلا النوعين يعتمد التركيز الفعال في المصوّرة (البلازما) على ذرية الطفيلي (الشكل ٩) .

الشكل ٩ ــ تأثير ثنائي هدروكلوريد الكينين الذي يعطى بالحقن المستمر بالوريد (١٫٨ غ في ١٫٥ لتر ملح فيزيولوجي على مدى ٢٤ ساعة مع التكرار لمدة ١٠ أيام ، والكمية الإجمالية ١٤٫٧ غ من قاعدة الكينين) في أحد الذكور البالغين خلال الرجعة الثالثة للمتصورة المنجلية بعد العلاج بالكلوروكين[1]



(١) لم تتأثر طفيليات الدم بالكلوروكين خلال الهجمة الرابعة ، ولكن حقن الكينين بالوريد أدى إلى شفاء جذري.

المصدر :

: Hall, A. P., Arnold, J. D. & Martin, D. C. (1974) *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 5: 128

التحمـل والسـمية

للكينين آثاره الجانبية الخاصة به . فمن الممكن حدوث دوار وطنين في الأذنين ، ورجفة وتغيم الرؤية لدى بعض الأشخاص في الأيام الأولى لتعاطي الكينين ، ولكن هذه الأعراض تتلاشى عندما يوقف تعاطيه . وقد يحدث تحساس ذاتي Idiosyncrasy للكينين تصحبه أعراض أكثر خطورة ، ولكن بصفة نادرة .

أما محاليل الكينين فهي كاوية ويجب عدم حقنها في الأنسجة تحت الجلدية في حالة إفلات الوريد . وربما تترك الحقن العضلية تليفات صلبة في موضع الحقن قد تبقى محسوسة لمدة طويلة . ومن الممكن أن تؤدي الطريقة الخاطئة في الحقن العضلي إلى مضاعفات أخرى أكثر خطورة عند عدم التعقيم التام للأدوات المستخدمة . ومع هذا فإن اتخاذ الاحتياطات الدقيقة يقلّل إلى أدنى حد ممكن من مخاطر الحقن في العضل .

ويؤدي الكينين عند حقنه بالوريد إلى انخفاض في ضغط الدم . ومن المحتمل حدوث وهط collapse قاتل عند الحقن السريع للكينين بالوريد في حالات الإصابة الشديدة جدا . ويمكن حقن الكينين بأمان بالتسريب الوريدي في محلول ملحي فيزيولوجي . وسواء أعطي بالفم أو بالحقن فمن الضروري التحكم في تركيزه في الدم في حالة المرضى المصابين بقصور في عمل الكليتين ، وذلك لتجنب الارتفاع المفرط في تركيز الكينين في الدم .

أما بالنسبة للأطفال فيصعب إعطاؤهم الكينين بالفم لشدة مرارة طعمه . وهناك مستحضرات أكثر قبولا لدى الأطفال ولكنها مرتفعة الثمن عادة .

مـوانـع الاستعمال

هناك حالات قليلة لا ينصح فيها باستخدام الكينين لعلاج البرداء . ومن الضروري علاج المرضى ذوي التحساس الذاتي للكينين بدواء آخر. وعند بعض الأفراد ربما يسبب الدواء بيلة الهيموغلوبين hemoglobinuria أو انقطاع البول anuria . وإذا سبقت إصابة المريض بحمى البول الأسود أو كان مهددا بحدوثها فذلك يقتضي عدم إعطاء الكينين واستبدال أحد المركبات الإصطناعية به . وقد فقدت مسألة إعطاء الكينين أثناء الحمل أهميتها مع التطورات الحديثة في العلاج ، وذلك لأن حدوث إجهاض نتيجة لعدم علاج البرداء أرجح من حدوثه نتيجة لتعاطي الكينين . ولكن معظم الأطباء يضاعفون تأمين العلاج باستخدام دواء بديل وفعال ضد الذرية المحلية من المتصورة المنجلية P.falciparum .

الأملاح شائعة الاستعمال

هي السلفات ، والسلفات الحمضية ، والهدروكلوريد ، وثنائي الهدروكلوريد . وتوصف هذه الأملاح على شكل محلول أو أقراص أو محافظ (كبسولات) . (يحتمل عدم ذوبان الأقراص المغطاة بطبقة من السكر ولذا ينبغي تجنب استعمالها) . انظر الملحق ٣ .

البريماكين ومركبات ٨ ـ أمينوكينولين الأخرى

الصيغة البنيوية

CH_3O — NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2

$$NH\text{-}CH(CH_3)\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$$

البريماكين

٦ ـ ميتوكسي ـ ٨ ـ (٤َ ـ أمينو ـ
١َ ـ ميتيل بيوتيل أمينو) كينولين

مجال الفعالية في برداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites : يحتمل ألا يكون فعالا .

(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر الموجودة : فعال ضد هذه الأطوار بالنسبة لكل من المتصورة النشيطة p. vivax والمتصورة المنجلية p. falciparum وخاصة الأخيرة . أما فعاليته ضد هذه الأطوار من المتصورة الوبالية p. malariae فغير معروفة .

(٣) الأطوار اللاجنسية في الدم : فعال ضد أشكال الدم اللاجنسية لكل من المتصورة النشيطة والمتصورة المنجلية ، ولكن بجرعات كبيرة عادة مما ينطوي على خطورة في حالة الاستعمال الروتيني للدواء .

(٤) العرسيات gametocytes : شديد الفعالية كمبيد للعرسيات بالنسبة لكل أنواع طفيليات برداء الانسان .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : شديد الفعالية ، وعادة مايؤي إلى شفاء جذري من برداء المتصورة النشيطة ، سواء تم اعطاء الدواء أثناء نكسة أو أثناء فترة كمون .

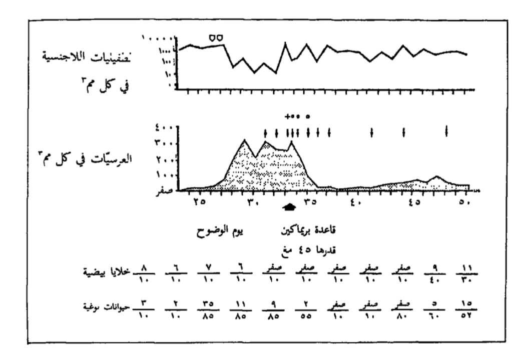
(٦) الفعالية العامة : أدى اكتشاف البريماكين كدواء وقائي سببي يستخدم في القضاء على العرسيات لكل أنواع الطفيلي وأشكال الدم اللاجنسية ، والشفاء الجذري من إصابة موجودة فعلا ، وذلك بدون صعوبة وبتكلفة زهيدة ، إلى انتعاش الأمل في العثور على العلاج المثالي للبرداء . ولكن نظرا لأن تأثير البريماكين على طفيليات الدم اللاجنسية ، بمثله مثل تأثير مركبات ٨ ـــ أمينوكينولين الأخرى ، لا يكون فعالاً إلا إذا استخدم بجرعات كبيرة خطيرة ، فقد حال ذلك دون استعماله في علاج النوبات الحادة . ومع هذا فقد استعمل هذا الدواء بكثرة للوقاية من حدوث نكسات برداء المتصورة النشيطة التي يستعمل البريماكين حتى الآن في علاجها بصفة رئيسية قبل غيره .

ويثبط البريماكين تنفس المتقدّرات mitochondria في الطفيلي . ومن المحتمل أن يكون ذلك هو أساس تأثيره المضاد للأطوار الكبدية الأولية والثانوية والعرسيات gametocytes . ويستمر المفعول المبيد للعرسيات في جرعة واحدة قدرها ٤٥ مغ من قاعدة البريماكين المضادة للمتصورة المنجلية عدة أيام ، مما يؤدي إلى عدم قدرة العرسيات على النمو في البعوض الذي يتغذى بالتالي على دم المريض الجاري علاجه (الشكل ١٠) .

الحرائك الدوائية

تُمتص مركبات ٨ ـــ أمينوكينولين في المعدة والأمعاء بسرعة ، كما يتم إفراغها بسرعة . وعند تعاطي جرعة واحدة من البريماكين يتم إفراغه في البول على شكل مستقلبات في خلال ٢٤ ساعة ، ولا تبقى منه سوى كمية صغيرة في الأنسجة . وقد أوضحت دراسات حديثة غير منشورة أن متوسط التركيز في الدم يصل إلى ٢٥٠ مكروغرام / لتر في خلال ساعة واحدة من تناول جرعة واحدة قدرها ٤٥ مغ من قاعدة البريماكين (الشكل ١١) . وينخفض تركيز الدواء في المصورة (البلازما) بسرعة إلى نصف مستواه تقريبا في خلال ٦ ساعات . ولم يتم بعد التعرف على البنية الكيميائية لنواتج الاستقلاب في الانسان . وقد افترض أن الباماكين (وهو عضو قديم في مجموعة مركبات ٨ ـــ أمينوكينولين لا يستعمل حاليا) يتحول بعد الاستقلاب إلى مركب فعال هو ٥ ، ٦ ـــ كينولين كينون .

الشكل ١٠ ــ تأثير البريماكين المبيد للعرسيات والحيوانات البوغية على ذرية المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين[١] .



(١) تمثل الأسهم المفرّغة إعطاء الكينين بجرعات مقدارها ٥٤٠ مغ ، وتمثل الأسهم الصغيرة المصمتة أوقات تغذية مجموعات من بعوض أنفيل ستيفاني Anopheles stephensi. وتمثل العلامة + أو صفر نجاح أو فشل محاولات نقل العدوى بواسطة مجموعة معينة من البعوض. ويلاحظ المفعول المثبط والمديد لجرعة وحيدة قدرها ٤٥ مغ من قاعدة البريماكين على التكاثر التبوّغي sporogony في هذا المتطوع غير المنيع.

المصدر Rieckmann, K.H. et al. (1968) Bulletin of the World Health Organization. 38: 625.

الشكل ١١ ــ متوسط تركيز البريماكين في دم الانسان بعد تعاطي جرعة واحدة من القاعدة قدرها ٤٥ مغ[1]



(١) معلومات غير منشورة للدكتور ك. ا. فلتشر

التحمل والسمية

من المرجح عدم ظهور أعراض سمية عند استعمال الدواء في حدود الجرعات الموصى بها . وفي حالة زيادة الجرعة ربما تمثلت مظاهر التسمم في الاختناق ، والغثيان ، والازرقاق والألم الشرسوفى epigastric pain ، والآلام والمغص البطني وإفراز بول قاتم ، وقيء أحيانا ، وألم مبهم في الصدر ، وضعف . وبالإضافة إلى ذلك يحتمل حدوث آثار حادة على الخلايا فى الدم ونخاع العظم. وتظهر هذه الآثار مثلا على شكل قلة الخلايا البيض أو فقر الدم ، أو الميتيموغلوبينمية methemoglobinaemia أو كبت نخاع العظم ، مع حدوث آثار أقل على القلب والدورة الدموية ، وتختفي هذه المظاهر مع إيقاف استعمال الدواء .

وقد ذكر أن الكينوسيد ، وهو مثيل للبريماكين ، أكثر سمية منه .

CH$_3$O — NH-CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$-CH(CH$_3$)-NH$_2$

الكينوسيد
٦ ـــ ميتوكسي ـــ ٨ ـــ (٤َ ـــ أمينو ـــ
٤َ ـــ ميتيل بيوتيل أمينو) كينولين

يرتبط المفعول الحالّ للدم للبريماكين ومركبات ٨ ـــ أمينوكينولين الأخرى ببعض حالات العَوَز الإنظيمي الوراثي ولا سيما نازعة هدروجين الغلوكوز ـــ ٦ فسفات **G6PD** . ويحدث انحلال واضح للدم عند إعطاء البريماكين يوميا لأشخاص يعانون من عَوز في هذا الإنظيم . ويرجع ذلك إلى إتلاف الكريات الحمر الأقدم . وبالتالي يمكن للأشخاص الذين يعانون من عوز في هذا الإنظيم تحمل جرعة واحدة أسبوعيا تبلغ ٤٥ مغ بشكل أفضل من جرعات يومية تبلغ ١٥ مغ من قاعدة البريماكين . ويمكن أن ينجم عن تعاطي البريماكين الميتيموغلوبينمية (وتتجلى بالزُراق cyonosis) في الأشخاص الطبيعيين ، ولكن هذا الأثر يكون أشد ما يمكن في المصابين بعَوَز ولادي في الإنظيم المختزل للميتيموغلوبين والذي تميمه هو النيكوتيناميد أدنين ثنائيُ النوكليونيد (الشكل ١٢) . وتسبب السلفا comzyme والدابسون والأدوية الأخرى المؤكسدة انحلال الدم أو الميتيموغلوبينمية لمن يعانون من عَوز في هذا الإنظيم .

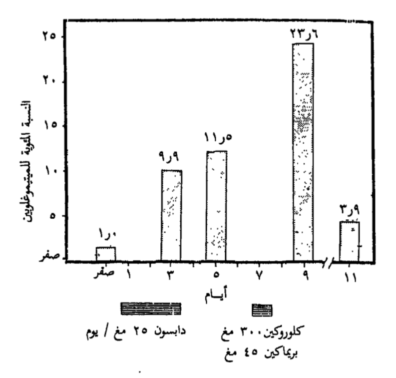
موانع الاستعمال

يعطى البريماكين بحذر لمن يُعرف أنهم يعانون من العوز الوراثي في الإنظيمات المذكورة أعلاه . وينصح أيضا بعدم إعطاء البريماكين أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل لتحقيق الشفاء الجذري من برداء المتصورة النشيطة . ولعلاج أية نكسة تحدث مع العلاج بالكلوروكين يمكن اتباع مقرر علاجي من البريماكين في أوخر الحمل أو بعد الولادة . ولا تستخدم مركبات ٨ ـ أمينوكينولين في علاج المرضى الذين لديهم استعداد لحدوث قلة المحبّبات **granulocytopenia** .

الأملاح الشائعة الاستعمال

هي ثنائيُ فسفات البريماكين ، وثنائيُ هدروكلوريد الكينوسيد (انظر الملحق ٣) .

الشكل ١٢ــ **الميتيموغلوبينمية** التي يحدثها إعطاء الدابسون ثم الكلوروكين والبريماكين لشخص يعاني من عوز في إنظيم الكريات الحمر المختزل للميتيموغلوبين والذي تميمه هو النيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد(١).



(١) المصدر: Cohen, R. J. et al (1968) New England journal of medicine 279 : 1127

الميباكرين

الصيغة البنيوية

الميباكرين

٢ ــ ميتوكسي ــ ٦ ــ كلورو ــ ٩ ــ
٤َ ــ ثنائي ميتيل أمينو ــ ١َ ميثيل بوتيل أمينو) اكريدين

الفعالية ضد برداء الانسان

(١) أطوار دورة الحياة : **انظر الكلوروكين ومركبات ٤ ــ أمينوكينولين الأخرى.**

(٢) الفعالية العامة : يكاد يبطل استعمال الميباكرين كمضاد للبرداء على نطاق واسع ، ومع ذلك فإن له ميزات واضحة بالمقارنة مع الكينين . ويقابل هذه الميزات أوجه القصور التالية : (أ) يصبغ الميباكرين الجلد وملتحمة العين بلون أصفر ، ويحدث أحيانا اضطربات عقلية مفزعة بالرغم من أنها عابرة ، (ب) يجب إعطاؤه يوميا أو مرتين في الأسبوع على الأقل من أجل الكبت التام لكل أنواع البرداء، (جـ) ربما يحتاج العلاج المناسب للنوبات الحادة للبرداء في أشخاص غير منيعين إلى **تعاطي** الدواء لمدة ٧ أيام ، (د) تبدي ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين مقاومة متصالبة للميباكرين .

ولا يزال هناك مخزون من الميباكرين في بعض البلدان حيث يستخدم في علاج حالات غير البرداء (مثل داء الجيارديّات ومختلف الديدان) . وينبغي عدم استخدام الميباكرين للوقاية من البرداء أو علاجها فيما لو توافرت أدوية أكثر أمانا وفعالية مثل الكلوروكين . ومع ذلك يمكن استعماله في حالات **الطوارىء** عند عدم توافر دواء غيره . ولهذا السبب نقدم المعلومات التالية .

الحرائك الدوائية

يتم امتصاص الميباكرين بسرعة ولكن يتخلص الجسم منه ببطء نتيجة لقابليته الملحوظة للتركيز في الأعضاء والأنسجة ، حيث يصل التركيز فيها بعد تعاطي جرعات علاجية منه أضعاف التركيز في المصوّرة (البلازما) بمئات المرات . ويفرغ حوالى ١٠ ٪ فقط في البول يوميا ، مما يستلزم مرور ٣ ــ ٤ أسابيع لكي ينخفض التركيز إلى ما دون المستوى غير الفعال . ويصل التركيز في الدم إلى الذروة (٥٠ ــ ٦٠ مكروغرام / ل من البلازما) خلال اليوم الأول من تعاطي جرعات تحميل عن طريق الفم . وبإعطاء جرعات من الدواء تصل إلى ٢٠٠ مغ بالعضل يصل تركيز الميباكرين في البلازما إلى المستوى الفعال علاجيا في خلال ١٥ دقيقة .

التحمـل والسـمية

في بداية استخدام الميباكرين بالجرعات الموصوفة تظهر أعراض معدية معوية على هيئة معصات cramps بطنية ، وغثيان ، وقيء ، وإسهال ، ولكن هذه الأعراض تختفي بالمثابرة على تناول الدواء . كما تظهر أحيانا أعراض عقلية متنوعة وتختفي بوقف استعماله . وقد تظهر آفات جلدية خاصة في الظروف المدارية الرطبة وقد تتطور إلى التهاب جلدي تقشّري عام .

مـوانـع الاسـتعمال

فضلا عن منع استعمال الميباكرين في حالات التحساس الذاتي idiosyncrasy الفردي ، لا ينصح باستعمال الميباكرين في علاج البرداء بالنسبة لمرضى السفلس الذي يؤثر على الجهاز العصبي المركزي . وقد تم تسجيل حدوث نوبات اختلاجية convulsive في هؤلاء المرضى بعد تعاطي الميباكرين ، ولذلك ينصح باستخدام دواء آخر . وللعلاج الجذري يمكن إعطاء مركبات ٨ ـــ أمينوكينولين بعد استعمال مقرر علاجي معياري من الميباكرين . ولكن لا ينصح باستخدام الميباكرين ومركبات ٨ ـــ أمينوكينولين في نفس الوقت .

الأمـلاح الشـائـعة الاستعمـال

هي ثنائي الهدروكلوريد ثنائي الهدرات ، والميثان سلفونات ، وتحقن زرقا . انظر الملحق ٣

الكلوروكين ومركبات ٤ ـــ أمينوكينولين الأخرى

الصيغة البنيوية

الكلوروكين

٧ ـــ كلورو ـــ ٤ ـــ (٤َ ـــ ثنائي اتيل أمينو ـــ ١َ ـــ متيل بوتيل أمينو) كينولين .

الأموديا كين

٧ ـــ كلورو ـــ ٤ ـــ (٣َ ـــ ثنائي اتيل أمينوميتيل ـــ ٤َ ـــ هدروكسي أنيلينو) كينولين

الأموبيروكين

٧ ـــ كلورو ـــ ٤ ـــ (٣َـــ بيروليديل ـــ
٤َـــ هدروكسي أنيلينو) كينولين

السيكلوكين

٧ ـــ كلورو ـــ ٤ ـــ
[٣َ ، ٥َـــ مكرر (ثنائي اتيل أمينوميتيل)
٤َـــ هدروكسي أنيلينو] كينولين

مجال الفاعلية في برداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites ؛
(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر ؛ } غير فعالة

(٣) أطوار الدم اللاجنسية : للكلوروكين ومركبات الـ ٤ ـــ أمينوكينولين الأخرى فعالية شديدة ضد أطوار الدم اللاجنسية لجميع أنواع طفيلي البرداء الأربعة ، إلا في المناطق التي توجد بها الذرارى المقاومة للدواء . وتؤدي هذه الأدوية إلى شفاء سريري clinical من كل أنواع برداء الانسان ، وشفاء جذري من أخماج المتصورة المنجلية وبرداء الربْع . وتعتبر هذه المجموعة أدوية كابتة ممتازة ضد كل أنواع البرداء ، إذ يؤدي العلاج المستمر لمدة ٤ ـــ ٦ أسابيع إلى شفاء كبتي من برداء الربْع وبرداء المتصورة المنجلية . وتعتبر التغيرات الشكلية المتمثلة في تكتل الصباغ الطفيلي ظاهرة مميزة لمفعول هذه المجموعة من الأدوية . وتلاحظ هذه التغيرات في أشكال الدم اللاجنسية في كل مراحل التطور .

(٤) العرسيات gametocytes : يعمل الكلوروكين وكذلك مركبات الـ ٤ ـ أمينوكينولين كأدوية مبيدة للعرسيات لكل من المتصورة النشيطة والبيضوية والوبالية . وهذه الأدوية ناجعة أيضا ضد العرسيات غير الناضجة للمتصورة المنجلية ، ولكنها غير فعالة ضد العرسيات الناضجة لهذا الطفيلي .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : غير فعالة . ولا تؤدي هذه الأدوية إلى شفاء جذري أو شفاء كبتي من الإصابات التي تسببها المتصورة النشيطة والبيضوية .

(٦) الفعالية العامة : حَلّ الكلوروكين والأمودياكين والسيكلوكين محل مركبات أخرى مبيدة للعرسيات في الدم كأفضل أدوية لعلاج البرداء الحادة . وهذه الأدوية سريعة المفعول ، فتؤدي إلى اختفاء الحمى عادة بعد ٢٤ ساعة . كما يتم القضاء على طفيليات الدم الواضحة في خلال ٤٨ ـ ٧٢ ساعة من انتهاء العلاج المعياري (انظر الملحق ٦) . وإذا كانت الاستجابة بطيئة أو ناقصة في حالة عدوى المتصورة المنجلية فعادةً ما يشتبه في وجود مقاومة للدواء (انظر الفصل الخامس) . وربما يكون للأمودياكين والأموبيروكين ميزة بسيطة على الكلوروكين في هذه الحالات . وعلى عكس الأمودياكين ، يمكن حقن الأموبيروكين زرقا .

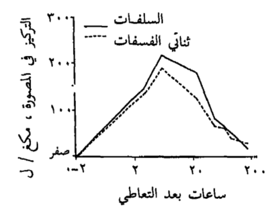
الحرائك الدوائية

يتم امتصاص الكلوروكين والأمودياكين والسيكلوكين بسرعة وبشكل تام في المعدة والأمعاء . وتتمركز هذه الأدوية بكثافة في الأنسجة ، حيث تتركز في الجسيمات الحالة lysosomes ولاسيما في بعض الخلايا مثل متن parenchyma الكبد . وتتركز أيضا بشكل انتقائي في الأعضاء المحتوية على الميلانين . ومن كل هذه المواضع يتم إفراز هذه الأدوية واستقلابها (أيضها) ببطء . وفي حالة استعمال جرعة تحميل يصل تركيز الكلوروكين إلى المستوى الفعال في خلال ٢ ـ ٣ ساعات ، وفي خلال ١٥ دقيقة بعد الحقن في العضل . ويبدو أن تركيز هذه الأدوية في المصوّرة (البلازما) ، الناجع علاجيا في الانسان يبلغ ٣٠ مكروغرام من القاعدة / ل ضد المتصورة المنجلية الحساسة للدواء ، و ١٥ مكروغرام / ل ضد المتصورة النشيطة . وتتركز مركبات الـ ٤ ـ أمينوكينولين بشكل انتقائي أيضا في الكريات الحمر ذات الطفيليات . وتكون درجة تركيز الكلوروكين في الكريات الحمر في حالة المتصورة المنجلية الحساسة له أكبر بكثير منه في حالة الطفيليات المقاومة للدواء . والحد الأدنى لتركيز مركبات ٤ ـ أمينوكينولين المطلوب للتثبيط في الزجاج in vitro لنضج المتقسّمات shizonts بالدم لذرية المتصورة المنجلية الحساسة للدواء (مثل ذرية يوغندا) هو ٢٥٠ مكروغرام من الملح / لتر من الدم بالنسبة للكلوروكين ، و ٥٠ مكروغرام

للأموديا كين ، و ٥٠ مكروغرام للأموبيروكين . والأرقام المقابلة في حالة ذرية فيتنام (ماركس) المقاومة للكلوروكين ، هي ٢٥٠٠ و ١٠٠ و ١٠٠ مكروغرام من الملح / لتر (انظر الجدول ٣ بالصفحة ٩٩).

ويبقى القدر الأكبر من الكلوروكين في المصوّرة (البلازما) (الشكلان ١٣ و١٤) والأنسجة بدون تغيّر كيميائيّ . ولكن تتكون المستقلبات metabolites بتحلل سلسلة الألكيل أمينو الجانبية . وفي حالة الاستعمال اليومي يتم إفراغ حوالي ١٠٪ من الدواء في البراز و ٥٦٪ في البول . ويمثل المركب الأصلي (بدون استقلاب) في البول حوالي ٦٠ — ٧٠٪ من المادة المتعرف عليها ، بينما تمثل المركبات الأمينية الثانوية حوالي ٢٣ — ٣٧٪ . والمركب الأميني الأولي ٤ — أمينو — ٧ — كلوروكينولين حوالي ٣٪ . ويحتمل أيضا أن تكون لبعض المستقلبات فعالية ضد البرداء .

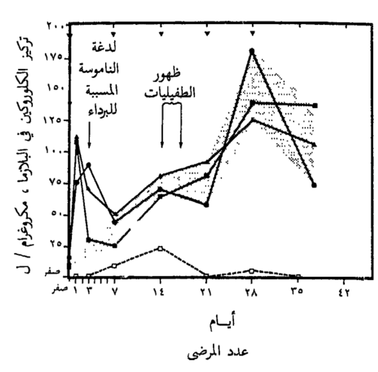
الشكل ١٣ — تركيز الكلوروكين في المصوّرة (البلازما) بعد تعاطي الانسان
جرعة واحدة : ٦ر٠ غ بالفم في شكل ثنائي الفسفات
أو السلفات لـ ٥ أشخاص في تجربة تعابُرية cross - over[1]



(١) أعطي ثنائي الفسفات أولا ، ثم أعطي السلفات بعد ٤ أسابيع . وتم تعيين تركيز الكلوروكين في البلازما طبقا لطريقة برودى ومعاونيه (١٩٤٧)

المصدر : McChesney, E.W. Banks. W.F. & McAuliff, J.P. (1962) Antibiotics and chemotherapy, 12:583.

الشكل ١٤ ــ تركيز الكلوروكين في ٤ مجموعات من المرضى يتعاطون ٣٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا ، مع إصابتهم بذرية كولومبيا للمتصورة المنجلية عن طريق لدغة ناموسة[1]



(١) المنطقة المظللة تدل على مدى تركيز الكلوروكين في المصوّرة (البلازما) التي أخفقت في إيقاف الطفيلمية (طفيليات الدم) في هؤلاء الأفراد .

المصدر :

Young. M.D. (1962) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 56: 252.

التحمـل والسـمية

سمية هذه الأدوية ضئيلة بالنسبة للجرعات المستخدمة عادة للعلاج أو الكبت . وبالرغم من تسجيل حالات صداع وحكة وتغيّم الرؤية بعد تناول جرعات علاجية من هذه الأدوية ، إلا أن هذه الأعراض تختفي عادة بمجرد وقف تعاطي الدواء .

ومن الممكن أن يؤدي حقن الكلوروكين بسرعة بالوريد إلى انخفاض في ضغط الدم قد يكون مميتا . ويمتص الدواء بسرعة بعد حقنه بالعضل . ومن النادر أن يكون إعطاؤه بالوريد ضروريا ، ولكن إذا كان لابد من ذلك فيجب أن يحقن ببطء بالنقطة في محلول ملحي .

والآثار الجانبية لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين تعقب عادة استخدام هذه الأدوية لمدة طويلة وبجرعات كبيرة (٣٠٠ ــ ٦٠٠ مغ من القاعدة يوميا على سبيل المثال) ولمدة أسابيع أو شهور . وتقع أضرار بالعين على شكل التهاب في أعصاب الشبكية . ويحتمل أن يكون لها علاقة بالقابلية الشديدة للأنسجة المحتوية على الميلانين لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين . وقد اقترح أن تكون الجرعة التراكمية التي تتكون من ١٠٠ غرام من قاعدة الكلوروكين على مدى ٢ $\frac{١}{٢}$ ــ ٣ $\frac{١}{٢}$ سنة هي الحد الأقصى من الكمية التي يمكن أخذها بدون ضرر . ويمكن أن تعود العين طبيعية بعد إصابتها ببعض هذه الآفات إذا تم تشخيصها مبكرا .

وتتخذ آفات الجلد أشكالا متعددة تتراوح بين الحكة الشديدة وتلوّن الجلد على اختلاف أشكاله . وتظهر الحكة عند بعض الأفارقة بعد أخذ جرعات من الكلوروكين توصف عادة للعلاج . ولكن هذه الأعراض تختفي بسرعة بعد وقف تعاطي الدواء . وقد أبلغ عن حدوث تلون تحت الأظافر وسقف الحلق في بعض الأشخاص الذين يتعاطون الأمودياكين لمدد طويلة .

ويجب التأكيد على أن الآثار الجانبية الخطيرة كالآثار المتعلقة بالعين والجلد لا تحدث إلا نادرا في الأفراد الذين يتناولون مركبات ٤ ــ أمينوكينولين لكبت البرداء أو علاجها باستخدام الجرعات المعيارية الموصى بها .

موانـع الاسـتعمال

هناك عدد محدود حتى الآن من موانع الاستعمال ، باستثناء بعض الأشخاص الحساسين الذين يتعرضون لحكة شديدة عند علاجهم بالكلوروكين . وينبغي تجنب إعطاء مركبات ٤ ــ أمينوكينولين للأشخاص الذين أصيبوا بمرض كولاجيني بعد تعاطيهم جرعة تراكمية كبيرة من هذه الأدوية أو المركبات المشابهة الأخرى . كما ينبغي تجنب إعطاء هذه الأدوية للأشخاص الذين تعرضوا بسببها لتأثر العين أو الجلد . ولم يُبلّغ عن حالات تشوه ولادي مصاحبة لاستخدام الكلوروكين كمضاد للبرداء ، ولذا يمكن وصف هذا الدواء لسيدات في سن الإنجاب أو أثناء الحمل .

ويجب النظر في استخدام أدوية بديلة في المناطق المعروفة بأنه توجد فيها ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين .

ونظرا لمرارة طعم أملاح مركبات ٤ ــ أمينوكينولين فمن الممكن أن يتقبّل الأطفال أي مستحضر يحتوي على قاعدة الأمودياكين .

الأملاح الشائعة الاستعمال والمعلومات الفيزيائية

هي ثنائي فسفات ، وسلفات ، وثنائي هدروكلوريد الكلوروكين ، وثنائي هدروكلوريد الأمودياكين ثنائي الهدرات (انظر الملحق ٣) .

البروغوانيل ومضاهئات البروغوانيل

الصيغة البنيوية

البروغوانيل

١ - (بارا ــ كلوروفينيل) ــ ٥ ــ إيزوبروبيل ثنائي الغوانيد

$Cl-C_6H_4-NH-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH-CH(CH_3)_2$

الكلوربروغوانيل

١ ــ (٣ ، ٤ ثنائي كلوروفينيل) ــ ٥ ــ إيزو بروبيل ثنائي الغوانيد

$Cl_2C_6H_3-NH-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH-CH(CH_3)_2$

إمبونات السيكلوغوانيل

٤ ، ٦ ــ ثنائي أمينو ــ ١ ــ (بارا ــ كلوروفينيل) ــ ١ ، ٢ ــ ثنائي هيدرو ــ ٢ ، ٢ ثنائي ميتيل ــ س ــ تريازين ، مع ٤ ، ٤َ ــ ميتيلين ــ مكرر (٣ ــ هدروكسي ــ ٢ ــ حمض النفتويك) (بنسبة ٢٤ : ١)

.1/2

مجال الفعالية في برداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites : من المحتمل أن تكون غير فعالة .

(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : للبروغوانيل والكلوربروغوانيل فعالية شديدة ضد الأشكال الأولية خارج الكريات الحمر للمتصورة المنجلية.وللبروغوانيل تأثير مثبط سريع الزوال على هذه الأشكال بالنسبة للمتصورة النشيطة. أماتأثيره على الأشكال الأولية خارج الكريات الحمر للمتصورة الوبالية P. malariae فغير معروف. ولذلك فان هذه الأدوية تعتبر ناجعة في الوقاية السببية من برداء المتصورة المنجلية.

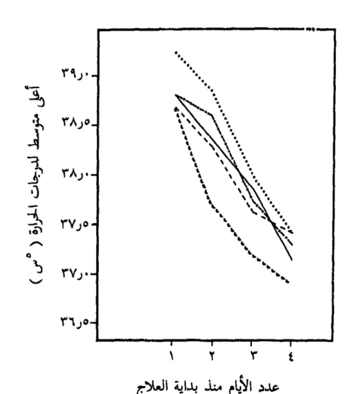
(٣) أطوار الدم اللاجنسية : لهذه الأدوية أثرها ضد أشكال الدم اللاجنسية لكل أنواع طفيليات برداء الانسان . وهي تؤدي إلى شفاء سريري clinical في كل أشكال البرداء ، وشفاء جذري من معظم إصابات برداء المتصورة المنجلية . ولكن نظرا لأن الاستجابة السريرية لهذه الأدوية بطيئة فلا ينصح باستعمالها لعلاج الحالات الحادة للمرض . والبروغوانيل دواء كابت لكل أشكال البرداء ، وغالبا ما يؤدي إلى شفاء كبتي من حالات المتصورة المنجلية (الشكل ١٥) .

(٤) العرسيات gametocytes : للبروغوانيل والكلوربروغوانيل تأثير ظاهري طفيف على تكوين العرسيات وأعدادها والشكل الخارجي لها وذلك فيما يتعلق بالمتصورة المنجلية ، ولكنها إذا استخدمت بالجرعات الصحيحة فهي تثبط التطور الأخير للأشكال التبوّغية sporogonic في البعوض . والبعوض الذي يتغذى على حاملي العرسيات الذين يتعاطون جرعات علاجية من هذه الأدوية لا ينقل العدوى ، ويدوم هذا التأثير المثبط على التكاثر التبوّغي لمدد متغيرة عقب الجرعة الأخيرة . ويعتمد ذلك على الكمية الكلية المأخوذة من الدواء . ويتأثر التكاثر التبوغي للمتصورة المنجلية تأثيرا مشابها . ويعتبر البروغوانيل والكلوربرغوانيل من الأدوية القيّمة في الوقاية كمبيد للبوائغ sporontocidal .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : يحتمل عدم وجود أثر لهذه الأدوية في هذه الأطوار ، وبالتالي فهي غير فعالة في الشفاء الجذري من برداء المتصورة النشيطة .

(٦) الفعالية العامة : للبروغوانيل ميزات واضحة هي : انخفاض درجة السمية ، واتّساع مدى المفعول ، وانخفاض التكلفة نسبيا . وهو شديد الأثر في الوقاية السببية من برداء المتصورة المنجلية ، كما أنه كابت عام جيد وله تأثير مثبط ملحوظ على انتقال البرداء بواسطة البعوض ، ولكن سرعة مفعوله ليست كافية بحيث يمكن استعماله في علاج النوبات الحادة

الشكل ١٥ ــ الحمى في ٩١٣ حالة لبرداء المتصورة المنجلية الحادة
تم علاجها في الملايو
بالبروغوانيل أو الكينين(١)



ـ . ـ . ـ البروغوانيل ، جرعة واحدة ، ١٠٠ مغ (١٩٤٧ ــ ١٩٤٨) .... ٢٦ حالة

.... البروغوانيل ، جرعة واحدة ، ٢٥٠ مغ أو ٣٠٠ مغ (١٩٤٨) .... ٤٠ حالة

ـــــــ البروغوانيل ، جرعة واحدة ، ٢٥٠ مغ أو ٣٠٠ مغ (١٩٤٩) .... ٧٤ حالة

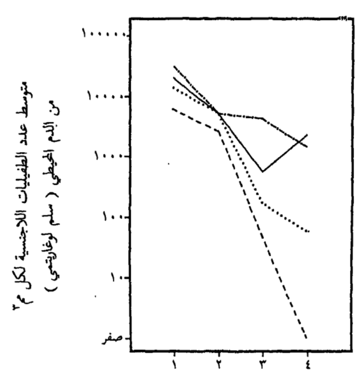
ـ ـ ـ البروغوانيل ، جرعة يومية ، ٣٠٠ مغ مقرر معياري (١٩٥٠ ــ ١٩٥١) .... ١٢٨ حالة

.... الكينين ، جرعة يومية ، ١٠٠٠ مغ أو ٢٠٠٠ مغ لكل ١٠٠ رطل من وزن الجسم (٤٥٫٤ كغ) ٦٤٥ حالة

(١) معلومات من قسم بحوث البرداء بمعهد البحوث الطبية ، اتحاد الملايو ، ١٩٤٦ــ١٩٥١

للمرضى في الأشخاص غير المنيعين . وأهم مآخذ هذا الدواء قابليته لتكوين المقاومة (الشكل ١٦) ويناقش هذا الموضوع في الفصل الخامس .

الشكل ١٦ ــ طفيليات الدم في ٢٦٨ حالة لبرداء المتصورة المنجلية الحادة
تم علاجها في الملايو بالبروغوانيل ، وتوضح
تطور المقاومة في أشكال الدم اللاجنسية خلال الفترة
١٩٤٧ ــ ١٩٥١[1]



عدد الأيام منذ بداية العلاج

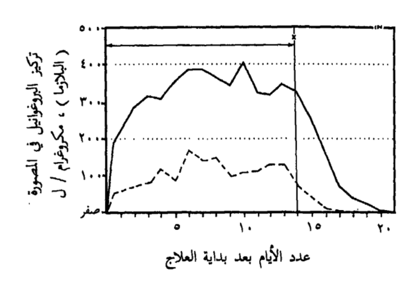
ــ ــ ــ البروغوانيل ، جرعة واحدة ١٠٠ مغ ، (١٩٤٧ ــ ١٩٤٨) .... ٢٦ حالة
.... البروغوانيل ، جرعة واحدة ٢٥٠ مغ أو ٣٠٠ مغ (١٩٤٨) .... ٤٠ حالة
ـــــــ البروغوانيل ، جرعة واحدة ٢٥٠ مغ أو ٣٠٠ مغ (١٩٤٩) .... ٧٤ حالة
ــ . ــ البروغوانيل ، جرعة يومية ٣٠٠ مغ مقرر معياري (١٩٥٠ ــ ١٩٥١)........ ١٢٨ حالة

(١) معلومات من قسم بحوث البرداء بمعهد البحوث الطبية ، اتحاد الملايو ، ١٩٤٦ ــ ١٩٥١

الحرائك الدوائية

تمتص هذه الأدوية بسرعة وتفرغ ببطء نسبي مع البول حيث يمكن اكتشاف الدواء بعد مرور عدة أيام من تناول آخر جرعة . ويتم إفراغ حوالي ٤٠٪ منه في البول والبراز ، ويتحول جزء من الباقي إلى مستقلب metabolite فعال . وتصل التركيزات في الدم إلى الذروة بعد حوالي ٤ ساعات من تعاطي الدواء بالفم . ويبلغ تركيز الدواء في الكريات الحمر ٤ إلى ٨ أضعاف تركيزه في المصوّرة (البلازما) . وينخفض التركيز في البلازما إلى ما دون المستوى الذي يمكن تعيينه فيها بدقة في خلال أسبوع حتى بعد تعاطي جرعات كبيرة ولمدة طويلة (الشكل ١٧) .

الشكل ١٧ ــ تركيز البروغوانيل في المصوّرة (البلازما) (متوسط المجموعة) أثناء العلاج بالفم بـ ١٠٠ مغ و ١٠٠٠ مغ يوميا[1]



ــــــ البروغوانيل ، ١٠٠٠ مغ يوميا
ـ ـ ـ ـ البروغوانيل ، ١٠٠ مغ يوميا
نهاية العلاج

(١) المصدر :

Adams, A.R.D. et al (1945) Annals of tropical medicine and parasitology, 39: 225.

ويعمل البروغوانيل بعد تحوله بالاستقلاب (الأيض) إلى أحد مشتقات الтريازين وهو السيكلوغوانيل ، وذلك بالارتباط بإنظيم يحتاج إليه طفيلي البرداء ، وهو الإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات . وتعمل مضادات البرداء ذات الصلة بالبروغوانيل وهي الكلوربروغوانيل والبيريميتامين بنفس الطريقة . وترتبط هذه المركبات أيضا بالإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات البشري ، ولكن بدرجة تقل كثيراً عن ارتباطها بإنظيم الطفيلي . وينتج عن هذا منع اكتمال التكاثر التقسمي . ويتمثل ذلك في أطوار الدم اللاجنسية مثل إيقاف نضج المتقسمات schizonts النامية ، وتراكم الأتاريف trophozoites كبيرة الحجم ذات الشكل غير الطبيعي . ولا يسبّب البروغوانيل تجمع الصباغ الذي يميز الكلوروكين ومركبات ٤ ــ أمينوكينولين الأخرى .

وقد وجد أن متوسط التركيز الفعال للبروغوانيل في المصوّرة (البلازما) يتراوح بين ١٠ و ٢٠ مكغ / ل ضد المتصورة النشيطة وأكثر من ١٠٠ مكغ / ل ضد ذرية كوستا من المتصورة المنجلية . وللسيكلوغوانيل المستقلب فعالية تامة بتركيز ٥ مكروغرام / ل في الزجاج in vitro ضد ذرية أفريقية حسّاسة للدواء من المتصورة المنجلية ، بينما يلزم تركيز قدره ٢٥٠ مكغ / ل ضد ذرية مقاومة للدواء من جنوب شرق آسيا (انظر الجدول ٣) .

ويحتمل أن يحقق الكلوربروغوانيل مفعوله أيضا بعد التحول إلى مستقلب تريازيني . ويبقى هذا الدواء في جسم الانسان مدة أطول من البروغوانيل . فبينما ينبغي أخذ البروغوانيل يوميا للوقاية السببية أو الكبت ، فإنه يمكن أخذ الكلوربروغوانيل في شكل جرعة واحدة أسبوعيا . وحيث أن مُسْتَقْلَب الكلوربروغوانيل التريازيني يتم إفراغه بسرعة مثل السيكلوغوانيل ، فمن المحتمل أن يرتبط الكلوربروغوانيل بالأنسجة (أو البروتين) مع تحوله إلى المستقلب الفعال فقط بعد الانطلاق من موضع أو مواضع الارتباط .

وقد استخدم السيكلوغوانيل في شكل ملح شحيح الذوبان وهو الإمبونات كدواء مستخزن repository . وفي هذه الصورة يؤدي الدواء إلى كبت طويل المدى ، وربما وقاية سببيّة من برداء المتصورة النشيطة والمنجلية المحدثة بواسطة الحيوانات البوغية sporozoites (الشكلان ١٨ و ١٩) . وحيث إنه من المرجح أن يؤدي استعمال أمبونات السيكلوغوانيل بمفرده إلى سرعة انبثاق طفيليات مقاومة للدواء ، فإن هذا الدواء لا يستعمل إلا مع دواء من مشتقات السلفون وهو الآسيدابسون (انظر الجدول ٥) .

الجدول ٣ – فعالية مضادات البرداء ضد ذراري المتصورة المنجلية الحساسة للدواء ، والمقاومة للدواء فى الزجاج in vitro[١]

الـــدواء	ذرية المتصورة المنجـلية	التركيز بالمكروغرام من الملح في لتر من الدم												
		٢٥٠٠	١٠٠٠	٥٠٠	٢٥٠	١٠٠	٥٠	٢٥	١٠	٥	٢ر٥	١ر٠	٠ر٥	صفر
ثنائي فسفات الكلوروكين	فيتنام (ماركس)	+++	+	صفر										
	مالايا (كامب)		+++	++	+	صفر								
	يوغندا ١				+++	+	صفر							
ثنائي هدروكلوريد الأمودياكين	فيتنام (ماركس)					+++								
	يوغندا ١						+++							
هدروكلوريد الأموبيروكين	فيتنام (ماركس)					+++								
	يوغندا ١						+++							
إيزوتيونات البيريميتامين	فيتنام (ماركس)	صفر												
	مالايا (كامب)		+++		++	+	صفر							
	يوغندا ١								+++	++	+	صفر		
هدروكلوريد السيكلوغوانيل	فيتنام (ماركس)				+++	++	+	صفر						
	مالايا (كامب)					+++	++	++		صفر				
	يوغندا ١									+++		++	+	

ملحوظة : +++ تأثر أكثر من ٩٠ ٪ من الطفيليات بالدواء .
++ تأثر ٥٠ – ٩٠ ٪ من الطفيليات بالدواء .
+ تأثر أقل من ٥٠ ٪ من الطفيليات بالدواء .
صفر لا تأثير للدواء (للمقارنة)

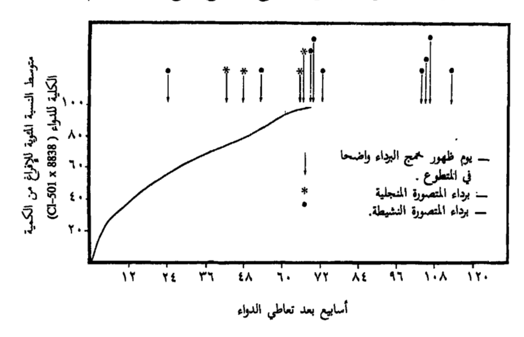
ذرية فيتنام (ماركس) ذات مقاومة عالية للكوروكين والبيريميتامين ، ذرية مالايا (كامب) مقاومة للبيريميتامين ، وذرية يوغندا ١ حساسة للكلوروكين والبيريميتامين .

(١) من سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ لسنة ١٩٧٣ ، ومن شميدت وزملائه (١٩٧٧) على أساس معلومات من الدكتور ك . هـ . ريكمان .

التحمـل والسـمية

للبروغوانيل سمية محدودة جدا عند استعماله بجرعات وقائية . ويمكن أن تسبب جرعة واحدة تقدر بـ ١٠٠٠ مغ يوميا اضطرابات بطنية ، وفقدانا للشهية ، وقيئا وإسهالاً . ولكن لم يعد هذا الدواء يستعمل في العلاج .

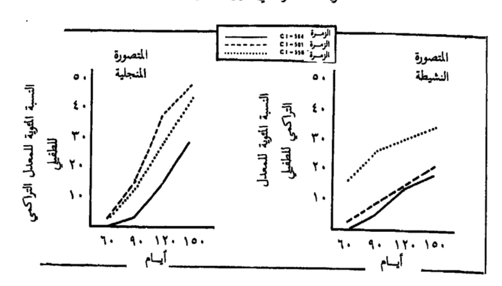
الشكل ١٨ ـــ متوسط الإفراغ في البول في ٦ متطوعين ، والفعالية المضادة للبرداء في ١٣ متطوعا تعاطوا إمبونات السيكلوغوانيل (Cl-501 x 8838) في حقنة واحدة بالعضل تحتوي على ٣٥٠ مغ أو ٥ مغ / كغ من وزن الجسم[١]



(١) تمّ تعريض كل متطوع مرة أو عدة مرات للدرية تشيسون النشيطة أو ذرية SR لبرداء المتصورة المنجلية بلدغة من البعوض المصاب بالعدوى

المصدر : Contacos, P.G. et al. (1966) American journal of tropical medicine and hygiene, 15: 281.

الشكل ١٩ ــ مقارنة مدى استجابة كل من المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة لأدوية مستخزنة في غينيا الجديدة[١]



(١) المعدلات التراكمية للطفيلي ، حسب النوع ، من ٦٠ إلى ١٥٠ يوما بعد علاج ٣ مجموعات بامبونات السيكلوغوانيل (Cl-556) أو DADDS (Cl-556) أو خليط منهما بنسبة ١ : ١ (Cl-564)

المصدر Rieckmann, K.H. (1967) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 51:457.

موانـع الاستعمـال

لا توجد حالات يمنع فيها استعمال هذا الدواء إلا عند وجود ذراري مقاومة للبروغوانيل أو البيريميتامين (انظر الفصل الخامس) . ويحتمل أن تكون ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين مقاومة أيضا للبروغوانيل والبيريميتامين .

الأمـلاح الشـائعة الاستعمـال

البروغوانيل : الهدروكلوريد والخلات واللاكتات .

الكلوربروغوانيل : الهدروكلوريد .

السيكلوغوانيل : الامبونات .

انظر الملحق ٣ .

البيريميتـــامـين

الصيغة البنيوية

البيريميتامين
٢ ، ٤ ـــ ثنائي أمينو ـــ ٥ ـــ باراكلوروفينيل ـــ ٦ ـــ اتيل بيريميدين

$$Cl-C_6H_4-C_4N_2(NH_2)_2(C_2H_5)$$

مجـال الفعـاليـة في بـرداء الانســان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites : يحتمل ألا يكون فعالا.

(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : يعتقد أن للبيريميتامين مفعولا مضادا لهذه الأشكال ، إلا أن مدى هذا المفعول لم يتحدد بعد .

(٣) الأطوار اللاجنسية بالدم : البيريميتامين فعال ضد هذه الأشكال في كل أنواع البرداء ، فهو يؤدي إلى شفاء سريري فيها جميعا وشفاء جذري في معظم حالات الإصابة ببرداء المتصورة المنجلية . ولكن مفعول البيريميتامين بطيء وهو بالتالي لا يوصف لعلاج النوبات الحادة . وبالمقارنة بين الجرعات يعتبر البيريميتامين من أقوى الأدوية الكابتة المعروفة ، إذ يتحقق الشفاء الكبتي من برداء المتصورة المنجلية ، وأحيانا من برداء المتصورة النشيطة . ويبدو أن البيريميتامين يعمل عن طريق منع الانقسام النووي ، بالإضافة إلى ارتباطه بالإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات ، وهو في ذلك يشبه البروغوانيل .

(٤) العرسيات gametocytes : لا يبدو أن للبيريميتامين أثرا على إنتاج العرسيات ، أو عددها ، أو على الشكل الخارجي لها . ولكن مفعول الدواء يؤدي إلى منع التكاثر التبّوغي sporogony في البعوض فيما بعد ، مما يؤدي إلى تخفيض انتقال المرض على صعيد المجتمع .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : يحتمل ألا يكون فعالا . وهذا الدواء ليس ناجعا في العلاج الجذري لبرداء المتصورة النشيطة .

(٦) الفعالية العامة : البيريميتامين دواء فعّال بصورة غير عادية ضد طفيليات الكريات الحمر ، وأهم خصائصه كما يلي : (١) تؤدي جرعة صغيرة تؤخذ مرة واحدة في الأسبوع إلى كبت تام لبرداء الربْع ، وشفاء كبتي من برداء المتصورة المنجلية ، (٢) ونتيجة لفعاليته

ككابح للتكاثر التبوّغي فإنه يمنع انتقال البرداء بواسطة البعوض ، (٣) وهو عديم الطعم ولذلك يسهل إعطاؤه للأطفال ، (٤) وثمنه غير مرتفع نسبيا . أما مساوىء البيريميتامين فهي كما يلي :

(١) بطيء المفعول لدرجة أنه لا يستعمل في علاج النوبة الحادة في الشخص غير المنيع .

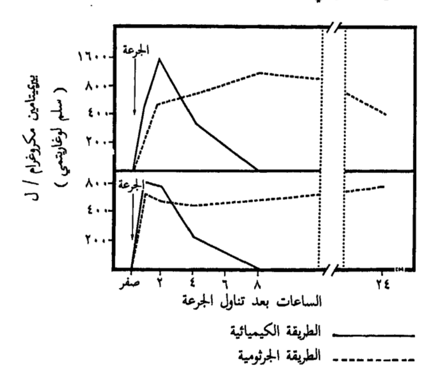
(٢) يمكن أن تنشأ مقاومة لهذا الدواء في الميدان في حالة تعاطي جرعات غير كافية منه (انظر الفصل الخامس) .

الحرائك الدوائية

يمتص البيريميتامين في الأمعاء ببطء نسبي ولكن بشكل تام ، ويصل تركيزه في الدم إلى الذروة خلال ساعتين تقريبا من تعاطيه بالفم . وبالرغم من أنه لا يتراكم عادة في المصوّرة (البلازما) إلا أنه يرتبط على ما يبدو بالأنسجة وسوائل الجسم ، ولهذا فهو مديد المفعول . وقد ثبت أن الطرق الجرثومية (الميكروبيولوجية) لتعيين تركيز الدواء في مصل الدم أكثر دقّة من الطرق الكيميائية . ويؤدي تعاطي جرعة واحدة قدرها ١٠٠ مغ إلى وجود كميات من الدواء يمكن الكشف عنها في مصل الانسان لمدة تزيد على الأسبوع ، ويؤدي ذلك إلى إفراغ مستمر للدواء في البول ، فيتم إفراغ ٢٠ ــ ٣٠٪ من الجرعة خلال أربعين ساعة (الشكل ٢٠) .

وقد بيّن علماء آخرون فيما بعد ، باستخدام طريقة استشرابية chromatographic أن البيريميتامين يبقى في البلازما ويستمر إفراغه في البول لمدة تزيد على أربعة عشر يوما بعد تعاطي جرعة واحدة مقدارها ٢٥ مغ بالفم . وقد بيّنت دراسات المقايسة الحيوية الحديثة أن مستوى البيريميتامين في البلازما ، المطلوب لمنع التكاثر التقسمي للمتصورة المنجلية الحسّاسة للدواء يتراوح بين ١٠ و ١٠٠ مكروغرام / ل (الشكل ٢١) . ويبقى هذا المستوى في البلازما لمدة أسبوع عقب تعاطي جرعة مقدارها ٢٥ مغ للوقاية . ووفقا للدراسات المخبرية التي تم إجراؤها على ذرار متنوعة من المتصورة المنجلية ، فإنه بينما يكون لتركيز الدواء الذي يبلغ ١٠ مكروغرام / ل من المصورة فعالية تامة ، يلزم تركيز قدره ١٠٠٠ مكروغرام / ل أو أكثر لمكافحة الذراري المقاومة للدواء (انظر الجدول ٣) .

الشكل ٢٠ ـــ مدى استمرار الفعالية المضادة للفولات في مصل الدم بعد اعطاء جرعتين مقدار كل منها ١٠٠ مغ من البيريميتامين في شخصين :
المقارنة بين طريقتي المقايسة الكيميائية والجرثومية (الميكروبيولوجية)[١]

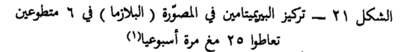


(١) المصدر : Goodwin, L.G. (1952) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 46: 485.

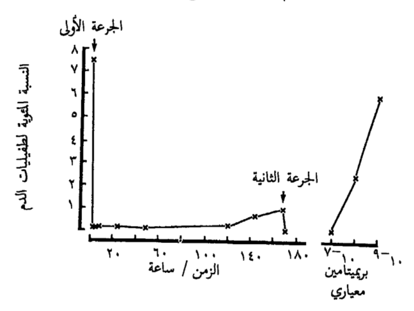
التحمـــل والســـمية

للبيريميتامين سمية محدودة في حالة تعاطيه بالجرعات الموصى بها . ويمكن أن يؤدي تعاطي جرعة مقدارها ٢٥ مغ يوميا لمدة طويلة (لعلاج داء المقوّسات toxoplasmosis على سبيل المثال) إلى الإصابة بفقر الدم الضخم الأرومات ، ولكن سرعان ما تحدث هدأة عند وقف تعاطي الدواء . ويمكن مقاومة هذا المفعول بتعاطي حمض الفولينيك .

وحيث إن قاعدة البيريميتامين عديمة الطعم فينبغي حفظ الدواء بعيدا عن متناول الأطفال . وقد سجلت عدة حالات من التسمم الحاد لأطفال تناولوا عددا كبيرا من الأقراص التي أمكنهم الوصول إليها .



الشكل ٢١ ــ تركيز البيريميتامين في المصوّرة (البلازما) في ٦ متطوعين تعاطوا ٢٥ مغ مرة أسبوعيا[١]



(١) حضنت عينات من المصوّرة (البلازما) المجمّعة والمخففة إلى ٥٠٪ من التركيز الطبيعي للدم مع مزرعة المصورة المنجلية الحساسة للبيريميتامين لمدة ٤٨ ساعة. وبعد ذلك استبدلت الطبقة الطافية بمزرعة (RPM 1640) المحضّرة بـ ١٠٪ بلازما طبيعية ، ثم تلت ذلك فترة حضانة أخرى مدتها ٤٨ ساعة. وفي نهاية هذه المدة قدّرت مستويات طفيليات الدم في العينات المصبوغة ، وقورنت بالمستويات في مزارع عرّضت تحت نفس الظروف لتركيزات معيارية من الدواء.

معلومات غير منشورة قدّمها الدكتور و.هـ.ج. ريتشاردز

موانع الاستعمال

بالرغم من أن بعض الهيئات تنصح بعدم تعاطي البيريميتامين أثناء الحمل بسبب التشوهات التي أحدثها في بعض حيوانات التجارب ، إلا أنه لم تسجل أية تشوهات ولادية مصاحبة لاستعمال البيريميتامين بالجرعة الموصى بها للوقاية من البرداء ، علما بأنه يستعمل على نطاق واسع في بلدان كثيرة يتوطن فيها المرض منذ أكثر من عشرين سنة . ويبدو في الوقت الحاضر أنه يمكن استعمال البيريميتامين بأمان أثناء الحمل ، وأن خطر إصابة الجنين بالبرداء من أم تفتقر إلى الحماية يفوق أية خطورة نظرية لاستعمال البيريميتامين في الوقاية . ولا ينصح باستعمال البيريميتامين في الأماكن التي توطدت فيها ذرار من الطفيلي تقاوم هذا الدواء أو البروغوانيل (انظر الفصل الخامس) . وغالبا ما تقاوم ذرارى المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين كلا من البروغوانيل والبيريميتامين .

وبالنسبة للمصابين بالخلّة المنجلية أو فقر الدم المنجلي ، تعتبر الوقاية باستعمال البيريميتامين أو أي دواء آخر مضاد للبرداء ذات فائدة إيجابية . وإذا وقع الاختيار على البيريميتامين فإنه ينصح بإعطاء كمية إضافية من حمض الفولينيك . فبينما يمنع حمض الفولينيك فقدان المريض لحمض الفوليك فإنه لا يعطل مفعول الدواء المضاد للبرداء .

الأملاح الشائعة الاستعمال

يوصف البيريميتامين في الشكل القاعدي وليس الملح (انظر الملحق ٣).

ثلاثي الميتوبريم

الصيغة البنيوية

ثلاثي الميتوبريم

٢ ، ٤ ــ ثنائي أمينو ــ ٥ ــ

(٣َ ، ٤َ ، ٥َ ــ ثلاثي ميتوكسي بنزيل) بيريميدين

مجال الفعالية في برداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites :
(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر:
(٣) أطوار الدم اللاجنسية :
(٤) العرسيات gametocytes
(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر :

} يحتمل أن يكون لثلاثي الميتوبريم نفس تأثير البيريميتامين ، ولكن المفعول الوحيد الذي تمت دراسته بدقة إلى الآن هو المفعول ضد أطوار الدم اللاجنسية .

(٦) الفعالية العامة : ثلاثي الميتوبريم كابح للإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات ، ولكن قابليته لهذا الإنظيم في طفيليات البرداء أقل بكثير من قابلية البيريميتامين أو النسيكلوغوانيل ، مستقلب البروغوانيل . ولثلاثي الميتوبريم قابلية عالية نسبيا للإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات في الجراثيم ، وبالتالي فهو يستعمل مع أحد السلفوناميدات ذات العمر النصفي القصير (سلفاميتوكسازول) في علاج بعض الأمراض الجرثومية المقاومة للصادّات antibiotics والتي يعدّ فعالا جدا في علاجها. وحيث إن لثلاثي الميتوبريم فعالية سريرية ضد المتصورة المنجلية فهو متوافر في توليفة مع أحد السلفوناميدات (السلفالين) للاستعمال كمضاد للبرداء.

الحرائك الدوائية

بعد تعاطي جرعة واحدة يصل تركيز الدواء في الدم إلى الذروة في خلال ٢ ــ ٣ ساعات ، وقد وصل التركيز في الدم إلى ٥ر٩ مغ / ل بعد جرعة واحدة مقدارها ٨٠٠ ــ ١٢٠٠ مغ في ستة أشخاص . وكان العمر النصفي لثلاثي الميتوبريم في مصل الدم ٥ر١٦ ساعة في الأشخاص الذين تعاطوا الجرعة الأصغر ، و ٣ر٢١ ساعة في الأشخاص الذين تعاطوا الجرعة الأكبر . ويفرغ الدواء في البول بشكل رئيسي . ويوضح الجدول ٤ مقارنة لمفعول ثلاثي الميتوبريم ، والبيريميتامين ، والسيكلوغوانيل المثبط للإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات المستخلص من الاشريكية القولونية Escherichia coli أو الكريات الحمر للفئران الصغيرة أو المتصورة البرغية P.berghei

الجدول ٤ ــ كبح الإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات بواسطة مضادات البرداء في الزجاج in vitro[1]

المكون	التركيز اللازم لتحقيق كبح الإنظيم من المصادر المختلفة بنسبة ٥٠٪ (× ١٠$^{-8}$ مول / لتر)		
	الخلايا الحمر للفئران الصغيرة	الأشريكية القولونية	متصورة برغي
بيريميتامين	١٠٠	٢٥٠	حوالي ٠٥ر٠
سيكلوغوانيل	١٦٠	؟	٣٦ر٠
ثلاثي الميتوبريم	> ١٠٠٠٠٠	٥ر٠	٧ر٠

(١) المصدر : فيرون وزملاؤه ، ١٩٦٩ .

التحمل والسمية

يمكن أن يؤدي تعاطي جرعات يومية مقدارها غرامين إلى فقدان الشهية وغثيان وقيء . ويمكن التخفيف من هذه الأعراض بإعطاء ثلاثي الميتوبريم في جرعات مجزأة . والجرعة التي قدرها غرامين تفوق الجرعة المستعملة للوقاية من البرداء أو علاجها ؛ وفيما عدا ذلك يُتحمل الدواء جيدا . وقد صاحب الاستعمال طويل الأمد لثلاثي الميتوبريم نقص طفيف في الكريات البيض من النوع الذي يصحب عادة الاستعمال طويل الأمد للمواد الكابحة للإنظيم المختزل

لثنائي هدرو فولات . وتُحدث الجرعات الكبيرة تشوهات في حيوانات التجارب ، ويمكن الحد من هذه الآثار بتعاطي حمض الفولينيك أثناء الحمل .

مـوانـع الاسـتعمال

انظر التعليقات الخاصة بالبيريميتامين . وحيث إن الخبرة قد بينت سلامة استعمال البيريميتامين أثناء الحمل ، فإنه ينصح باستعمال هذا الدواء دون ثلاثي الميتوبريم وذلك للسيدات اللائي في سن الإنجاب أو المعروف عنهن أنهن حوامل .

الأمـلاح الشـائعة الاستعمـال

يستعمل ثلاثي الميتوبريم في شكله القاعدي . ولا ينصح باستعماله بمفرده ، بل مع السلفالين . (الصفحة ١٧٤) .

السلفوناميدات والسلفونات

الصيغة البنيوية

السلفاديازين

ن١ — ٢ — بيريميدينيل سلفانيلاميد

السلفادكسين

ن١ — (٥ ، ٦ — ثنائي ميتوكسي — ٤ — بيريميدينيل) سلفانيلاميد

السلفالين

ن١ — (٣ — ميتوكسي — ٢ — بيرازينيل) — سلفانيلاميد

الدابســـون

٤ ، ٤' ثنائي أمينوثنائي فينيل سلفون

الأسيدابسون

٤ ، ٤ ــ ثنائي أسيتيل ثنائي
أمينو فينيل سلفون

$CH_3CONH-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-NHOCCH_3$

مجال الفعالية ضد برداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites : غير فعالة .

(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : يحتمل عدم نجاعة هذه المركبات ضد كل أنواع البرداء .

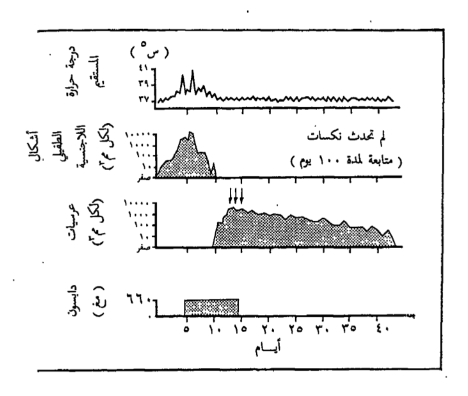
(٣) أطوار الدم اللاجنسية : لها فاعلية شديدة ضد الأطوار اللاجنسية للمتصورة المنجلية P.falciparum في الدم ولكن فعاليتها أقل ضد الأنواع الأخرى . ويمكن أن تؤدي إلى شفاء سريري clinical من برداء المتصورة المنجلية ، ولكنها لا تستعمل بمفردها حتى ضد هذه العدوى نتيجة لبطء مفعولها . وهي تعتبر مواد كابتة فعالة ، ولكن يجب أن لا تستعمل بمفردها لهذا الغرض نتيجة لسرعة ظهور المقاومة لها . كذلك فإنها تحدث تغييرات في الشكل الخارجي للمتقسمات schizonts النامية كتلك التي يحدثها البروغوانيل.

(٤) العرسيات gametocytes : عند إعطاء هذه الأدوية بمفردها للمرضى المصابين ببرداء المتصورة المنجلية فإنها تحدث موجات من زيادة تكون العرسيات (الشكل ٢٢) . ولكن هذه العرسيات قد لا تكون معدية (خامجة) للبعوض . وفي حالة برداء القوارض التجريبية تبين أن لهذه الأدوية مفعولا مبيداً للبوغيات الطفيلية في البعوض .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : غير فعالة . ولا تؤدي هذه الأدوية إلى شفاء جذري أو كابت من برداء المتصورة النشيطة .

(٦) الفعالية العامة : لا يمكن لطفيليات البرداء ، كغيرها من الجراثيم ، استخدام حمض الفوليك السابق التحضير ، وهي تحتاج إلى حمض بارا أمينو بنزويك كركيزة لاصطناعه ، وتعمل السلفوناميدات والسلفونات كمضادات منافسة لحمض بارا أمينو بنزويك . أما البيريميتامين والبروغوانيل (وكذلك المركبات ذات الصلة) فإنها تكبح خطوة لاحقة في مسار اصطناع الفولات ، وهي الخطوة التي يقوم فيها الإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات بدور الوسيط . وعند إعطاء السلفوناميدات أو السلفونات مع هذه المركبات فإنها قد تدعّم مفعول

الشكل ٢٢ ـــ فعالية مضاهىء ثنائي أمينو ثنائي فينيل سلفون (DDS) بمفرده ضد الذرية الملاوية (. كامب) للمتصورة المنجلية في شخص غير منيع[١]



(١) تعاطي ٦٦٠ مغ يوميا لمدة ١٠ أيام يؤدى بالتدريج إلى إزالة طفيليات الدم اللاجنسية ، والشفاء الجذري ، ولكنه يؤدي إلى زيادة كبيرة في العرسيات في الدم. والبعوض الذي تغذى على الدم في الأوقات المشار إليها بالأسهم لم يصب بالعدوى.

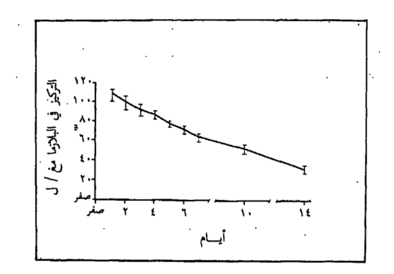
المصدر : Powell, R.D. et al. (1966) Proceedings of the third international pharmacology meeting. Sao Paulo, 1966, vol. 1, p. 39.

كابحات الإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات . ويمكن أن تصل هذه المساندة إلى درجة تجعل التوليفة فعالة ضد ذرار من الكائنات الحية مقاومة لكل من هذه الأدوية على حدة . وإذا استخدمت مركبات كل مجموعة بمفردها فسرعان ما تنشأ مقاومة لدى طفيليات البرداء لها . وفيما يتعلق بالسمية فإن للسلفوناميدات والسلفونات مساوىء هذه المجموعة من المركبات بشكل عام (انظر ما يلي) .

الحرائك الدوائية

هناك تباين واضح في معدل امتصاص وإفراغ مختلف السلفوناميدات عقب تعاطيها بالفم ، ويرجع ذلك إلى عدة عوامل منها درجة ارتباط هذه المركبات بالبروتين ودرجة استقلابها (أيضها) . وتفرغ هذه الأدوية في البول بشكل رئيسي كمستقلبات . والدواءان المستعملان حاليا ضد البرداء هما السلفادكسين (الشكل ٢٣) والسلفالين ، ولكليهما عمر نصفي طويل في الانسان .

الشكل ٢٣ ــ تركيز السلفادكسين في المصورة (البلازما) في حالة المتصورة المنجلية[1]



(١) تركيز السلفوناميد الحر (متوسط التركيز ± خطأ معياري) بعد إعطاء جرعة واحدة بالفم مقدارها غرام سلفادكسين لـ ١٥ مريضا مع البيريميتامين والكينين. ويبلغ متوسط العمر النصفي في البلازما ٢٠٠ ساعة تقريبا ، ويدل ذلك على الإفراغ البطيء للدواء في البول.

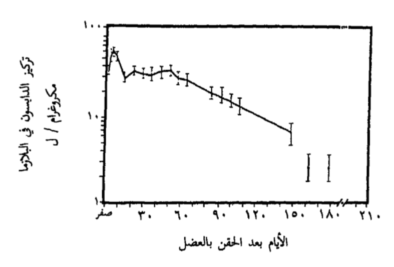
المصدر Brooks, M.H.et al. (1969) Clinical pharmacology and therapeutics, 10: 85.

ويقدر العمر النصفي للسلفادكسين بـ ١٠٠ ـ ٢٠٠ ساعة، ولاتستقلب سوى نسبة صغيرة من الدواء ، إذ يستقلب حوالي ٥٪ إلى ٤ ــ أستيل ، و ٢ ــ ٣٪ إلى الغلوكورونيد . والسلفالين من السلفوناميدات التي لها عمر نصفي طويل في الانسان (٦٥ ساعة) . ويستعمل هذان المركبان في توليفة ثابتة مع البيريميتامين (انظر الفصل السادس) الذي له أيضا عمر نصفي طويل .

والدابسون ، وهو من السلفونات ، يمتصّ جيدا بعد تعاطيه بالفم ، ويصل تركيزه في مصل الدم إلى الذروة خلال ٣ ــ ٦ ساعات . ويقدر متوسط العمر النصفي للدابسون بعد تعاطي جرعة واحدة بالفم بحوالي ٢٨ ساعة . أما ثنائي أستيل دابسون فلا يذوب في الماء بسهولة وعند حقنه بالعضل في الانسان وجد أن لجرعة مقدارها ٣٠٠ مغ متوسط عمر نصفي يبلغ ٤٢٫٦ يوم . ويذوب الأسيدابسون ببطء من موضع الحقن وتنزع منه مجموعة الأستيل ويتحول إلى وحيد الأستيل والمركب الأصلي ، وكلاهما فعال .

وقد بينت الدراسات الحديثة أن هناك عاملا وراثيا يتحكم في المعدل الذي تتم به أستلة السلفوناميدات في مختلف الأفراد ، ويكون معدل انخفاض فعالية الدواء أعلى في الأشخاص سريعي الأستلة منه في الأشخاص بطيئي الأستلة . ويفسر هذا العامل ، وليس نمو طفيليات مقاومة للدواء ، بعض القصور الظاهري لهذه الأدوية في حالات برداء المتصورة المنجلية . ومازال هذا الفرض محل جدل من قبل بعض العلماء الموثوق بهم . وحيث إن استقلاب (أيض) السلفونات يتم بطرق مختلفة ، فإن هذا العامل لا يقوم بأي دور في حالة الدابسون والأسيدابسون (الشكل ٢٤) .

الشكل ٢٤ ــ معدل انخفاض التركيز في مصورة (بلازما) الانسان بعد الحقن بالعضل لجرعة واحدة من الأسيدابسون مقدارها ٣٠٠ مغ[1]



(١) يمثل الخط السميك متوسط التركيزات ± خطأ معياري في خمسة رجال خلال الأيام صفر إلى ٥٧ ، أربعة رجال خلال الأيام ٦٤ إلى ٢٣٢.

المصدر: Glazko, A.J. et al. (1968) American journal of tropical medicine and hygiene, 17: 465.

التحمـل والسـمية

يُتحمل السلفادكسين والسلفالين جيدا كقاعدة عامة إذا تم تعاطيهما بالجرعات الصحيحة . ولكن ككل السلفوناميدات فإنهما ربما يحدثان آثارا جانبية في بعض الأفراد . وأحيانا تحدث تفاعلات جلدية تأخذ شكل الشرى urticaria . ونادرا ما يحدث تفاعل أكثر خطورة من نوع ستيفنس ـــ جونسون وذلك في حالة تعاطي جرعات كبيرة . وتعتبر التأثيرات الضارة على جهاز تكوين الدم قليلة بشكل عام ، وتنحصر في شكل انخفاض طفيف في عدد الكريات المحبّبة . كما لوحظ حدوث تأثيرات أكثر خطورة في شكل نقص شديد في الكريات البيض . ويجدر بالذكر أن لهذه المركبات عمرا نصفيّا مديدا ، وأنها تستعمل بجرعات أصغر بكثير من جرعات السلفوناميدات الأقدم التي يتم إفراغها بسرعة .

وتؤدي السلفوناميدات والسلفونات إلى سرعة انحلال الدم في الأشخاص الذين يعانون من عوز في نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ ـــ فسفات G6PD كما تؤدي أيضا إلى حدوث الميتيموغلوبينمية في الأشخاص الذين يعانون من عوز وراثي في الإنظيم المختزل لثنائي فسفات الأدينوزين النووي . وحيث إن البريماكين يمكن أن يحدث نفس هذه الآثار فمن الواجب توخي عناية خاصة في حالة تعاطي السلفوناميدات أو الدابسون مع البريماكين سواء بالتتابع أو في نفس الوقت (انظر الشكل ١٢) .

مـوانـع الاستعمـال

لا ينصح بإعطاء السلفوناميدات والسلفونات لأشخاص لديهم حساسية لها ، ولا لأطفال غير مكتملي النمو أو حديثي الولادة أثناء الشهر الأول من العمر . وبالرغم من عدم الإبلاغ عن حدوث تشوهات ولادية نتيجة لاستعمال السلفادكسين أو السلفالين إلا أنه ينصح ، بشكل عام ، بتجنب تعاطيهما أثناء الأشهر الثلاثة الأولى للحمل (انظر الصفحة ١٠٥ فيما يختص بالبيريميتامين) . ويبدو أن السلفونات خالية من هذا الخطر المحتمل .

الأمـلاح الشـائعة الاستعمـال

تستخدم السلفوناميدات والسلفونات في صورة قاعدية (انظر الملحق ٣) .

التراسيكلينات[١]

الصيغة البنيوية

التتراسيكلين

٤ ــ ثنائي ميتيل أمينو ــ ١ ، ٤ ، ٤ أ ، ٥ ، ٥أ ، ٦ ، ١١ ، ١٢أ ــ ثماني هدرو ــ ٣ ، ٦ ، ١٠ ، ١٢ ، ١٢أ ــ خماسي هدركسي ــ ٦ ــ ميتيل ــ ١ ، ١١ ــ ثنائي أوكسو ــ ٢ ــ نفتاسين كربوكساميد

الدوكسيسيكلين

٤ ــ ثنائي مينيل أمينو ــ ١ ، ٤ ، ٤أ ، ٥ ، ٥أ ، ٦ ، ١١ ، ١٢أ ــ ثماني هدرو ــ ٣ ، ٥ ، ١٠ ، ١٢ ، ١٢أ ــ خماسي هدروكسي ــ ٦ ــ ميتيل ــ ١٠ ، ١١ ــ ثنائي أوكسو ــ ٢ ــ نفتاسين كربوكساميد

المينوسيكلين

٤ ، ٧ ــ مكرر (ثنائي ميتيل أمينو) ــ (١ ، ٤ ، ٤أ ، ٥ ، ٥أ ، ٦ ، ١١ ، ١٢أ ــ ثماني هدرو ــ ٣ ، ١٠ ، ١٢ ، ١٢أ ــ رباعي هدركسي ــ ١ ، ١١ ــ ثنائي أوكسو ــ ٢ ــ نفتاسين كربوكساميد

(١) تشمل بعض المركبات الأخرى مثل الدوكسيسيكلين والمينوسيكلين .

مجال الفعالية ضد برداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites : فعاليتها غير معلومة .

(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : للتتراسيكلينات فعالية ضد أشكال طفيلي المتصورة المنجلية خارج الكريات الحمر حتى لدى بدء تعاطي الدواء بعد مرور مدة تصل إلى أربعة أيام بعد لدغة معدية . ولكن استخدام الصادّات antibiotics في الوقاية السببية من البرداء لا يشار به ، على أساس أن هذه المركبات يجب أن تخصص للعلاج في الظروف الخاصة المبينة فيما بعد (رقم ٦ أدناه) . ولم يدرس مفعول التتراسيكلينات ضد الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر لأنواع أخرى من برداء الانسان دراسة كافية . وقد أظهر التتراسيكلين فعالية ضد المتصورة النشيطة في الشمبانزي ، والمتصوّرة السينوموجلية P.cynomolgi في القرد .

(٣) أطوار الدم اللاجنسية : للتتراسيكلينات مفعول مبيد للمتقسمات schizontocidal في المتصورة المنجلية في الدم ، بما في ذلك حالات الإصابة بذرار مقاومة لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين ، وكابحات الإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات . ويمكن استعمال التتراسيكلينات في حالة برداء المتصورة المنجلية المقاومة لها . ولكن نظرا لأن الشفاء من الحمى والطفيلمية parasitaemia يتم ببطء فإنه يجب استعمالها دائما مع الكينين . ولم يتم التحقق التام من قيمة التتراسيكلينات كمواد مبيدة للمتقسمات في الدم بالنسبة للأنواع الأخرى لبرداء الانسان .

(٤) العرسيات gametocytes : لا يبدو أن للتتراسيكلينات مفعولا مبيدا للعرسيات في حالة المتصورة المنجلية ، ولا تتوافر أية معلومات بالنسبة للأنواع الأخرى للبرداء .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : يبدو أن التتراسيكلينات لا تؤدي إلى شفاء جذري من برداء المتصورة النشيطة .

(٦) الفعالية العامة : تعتبر التتراسيكلينات مضادات قوية للجراثيم ، ويجب أن يقتصر استعمالها بقدر الإمكان على علاج العدوى الجرثومية الناتجة عن كائنات حية ثبتت حساسيتها للتتراسيكلينات . وليس من الضروري علاج أي نوع من البرداء بالصادّات (المضادات الحيوية) سوى المتصورة المنجلية ، وحتى في هذه الحالة لا تستعمل التتراسيكلينات إلا ضد الذراري المعروف أنها مقاومة لمضادات البرداء المعيارية مثل الكلوروكين ، وذلك عندما : (١) لا يتوافر علاج آخر (مثل الكينين أو السلفادكسين ــ

بيريميتامين) أو (٢) يعرف عن المريض حساسيته المفرطة للسلفوناميدات أو (٣) لا يستجيب المرض استجابة كافية للعلاج بتوليفات من السلفوناميد والبيريميتامين .

وتعوق التتراسيكلينات عملية اصطناع البروتين في الجراثيم ، ويحتمل أن يكون ذلك بمنع تكوين الروابط الببتيدية . ولم تتحدّد بعد طريقة العمل الأساسية للتتراسيكلينات ضد طفيليات البرداء .

الدوائيات

معظم التتراسيكلينات مواد بلّورية لها صفات مزدوجة كقاعدة أو كحمض ، وهي شحيحة الذوبان في الماء . وأملاح الهدروكلوريد لهذه المواد أكثر قابلية للذوبان ، وهي التي تستعمل بصفة أساسية في العلاج . وتختلف درجة ثبات هذه المركبات بشكل ملحوظ ويتم امتصاصها في جميع أجزاء القناة الهضمية ، إلا أنه لا يمتص سوى جزء فقط من الدواء . والشكل البياني لتركيز الدواء في الدم يتمثل في منطقة مستوية لا يتغير فيها تركيز الدواء بعد ارتفاع بطيء لمدة ٣ ــ ٤ ساعات ، يليه انخفاض بطيء أيضا . وتفرغ التتراسيكلينات بدون استقلاب (أيض) في كل من المرارة والبول . ويمثل الإفراغ في البول حوالي ٢٠٪ من جرعة متوسطة تعطى بالفم . ويمكن تعاطي محاليل مناسبة منها بالتسريب البطيء .

وتعتمد الحرائك الدوائية للتتراسيكلينات على المركب المستعمل ، ويمكن مراجعة تفاصيل ذلك في المراجع الأساسية (جارود وزملاؤه ١٩٧٣ ، جودمان وجيلمان ١٩٧٥).

التحمل والسمية

يحتمل أن يسبب استعمال التتراسيكلين بالجرعات المستعملة أحيانا في علاج البرداء (مثلا ٢٥٠ مغ ٤ مرات يوميا لمدة تصل إلى ٧ أيام) الغثيان والقيء والإسهال . وتعطى المركبات الأحدث مثل الدوكسيسيكلين والمينوسيكلين في جرعات أصغر وتُحتمل هذه المركبات تحملا أفضل بوجه عام .

وللتتراسيكلينات أحيانا تأثيرات ضارة أكثر خطورة على الجلد والأغشية المخاطية والقناة الهضمية . ويحتمل ترسّب مركّبات التتراسيكلين في الأسنان النامية والعظام ، وبالتالي يجب ألا تعطى للسيدات بعد الشهر الرابع من الحمل ولا لصغار الأطفال .

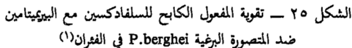
وهناك حالات أخرى لا ينصح فيها باستعمال التتراسيكلينات والصادّات antibiotics ذات الصلة في علاج البرداء وسوف نتناول هذه الحالات في الفصل السادس .

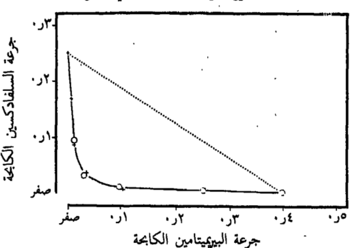
التوليفات المتآزرة للمركبات المضادة للبرداء

نبـذة عـامـة

سبقت الإشارة إلى المفعول المتآزر ضد طفيليات البرداء في حالة تعاطي أحد السلفوناميدات أو السلفونات بالإضافة إلى دواء كابح للإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات . ومن السهل مشاهدة هذا المفعول في نماذج من حيوانات التجارب (الشكل ٢٥) .

ويمكن أن يصل المفعول المتآزر إلى درجة عالية تجعل التوليفة فعالة ضد ذرار من المتصورات مقاومة لكل من الدواءين على حدة . وهناك فائدتان إضافيتان لهذه التوليفات وهما : (١) استعمال جرعة مخفضة من كل من الدواءين ، (٢) أن الاستعمال الدائم لهذه التوليفات سواء في أفراد أو مجتمعات يقلل من احتمال ظهور مقاومة للأدوية المكونة لها من جانب الطفيلي . ويحتمل أن تكون التوليفة أكثر فعالية من كل مكوّن على حدة ضد أطوار معينة (مثلا طور المتقسمات قبل مرحلة الكريات الحمر في المتصورة النشيطة) (الشكل ٢٦) .


الشكل ٢٥ — تقوية المفعول الكابح للسلفادكسين مع البيريميتامين ضد المتصورة البرغية P.berghei في الفئران[1]



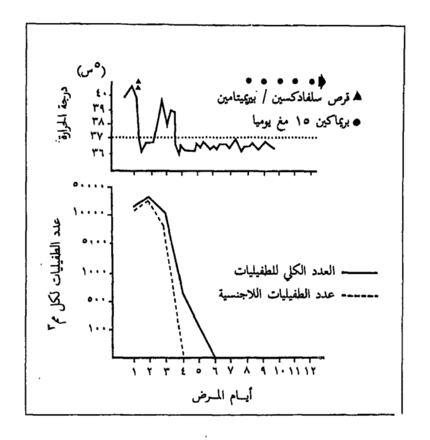
(١) يمثل كل من الاحداثيين الرأسي والأفقي الجرعات اليومية بالمليغرام / كغ التي أعطيت لمدة أربعة أيام متعاقبة . وقد رسم الشكل البياني من القيم التي تم حسابها للجرعة الكابحة لـ ٩٠٪ (ED_{90}) والتي تم الحصول عليها عندما أعطيت جرعة ثابتة من السلفادكسين مع جرعات مختلفة من البيريميتامين (+) أو جرعة ثابتة من البيريميتامين مع جرعات مختلفة من السلفادكسين . وإذا كانت الفعالية من النوع المضاف البسيط لكانت هذه النقاط على الخط غير المتصل أو قريبة منه . والمنحنى الواقع أسفل هذا الخط بدرجة واضحة يدل على درجة ملحوظة من التآزر الدوائي .

المصدر : Peters, W. (1968) Annals of tropical medicine and parasitology, 62 : 488

انتقاء التوليفات

من الأهمية بمكان أن يكون العمر النصفي لكل مكون على حدة للتوليفات المتآزرة هو متماثلا بقدر الإمكان . كما يجب أن تعطى المكونات بأفضل نسب . وينبغي الاعتراف بأن كلا الشرطين لم يتم تحديده بدقة بالنسبة لمعظم التوليفات الملخصة في الجدول ٥ .

الشكل ٢٦ ــ مدى استجابة طفيليات المتصورة النشيطة بالدم ، في مريض من سومطره[١]



(١) تعاطي توليفة من غرام سلفادكسين و ٥٠ مغ بيريميتامين في جرعة واحدة. يلاحظ أن عدد الطفيليات اللاجنسية يزيد لمدة ٢٤ ساعة بعد أخذ الدواء. كما لوحظت مرحلة متأخرة غير كاملة من الأتاريف trophozoites أو ما قبل المتقسمات preshizonts بعد ٤٨ ساعة.

المصدر : Ebisawa, I. et al. (1974) Japanese journal of experimental medicine, 44:151.

الجدول ٥ ــ الأعمار النصفية المقدرة للمركبات المستعملة في التوليفات المتآزرة ونسب مكوناتها

المكــــــوّن	العمـــر النصفـــي	النســـــبة
البيريــيتامــين + السلفادكســين	٩٦ ــ ١٩٢ ساعة ١٠٠ ــ ٢٠٠ ساعة	١ إلــى ٢٠
البيريــبيتامــين + الســلفالـــين	٩٦ ــ ١٩٢ ساعة ٦٥ ساعة	١ إلــى ٢٠
البيريــبيتامــين + الدابســـون	٩٦ ــ ١٩٢ ساعة ١٧ ــ ٣٣ ساعة	١ إلــى ٨
ثلاثي المــيتوبريم + الســلفالـــين	> ١٦٫٥ ساعة ٦٥ ساعة	٢ إلــى ١
امبونات السيكلوغوانيل + الأسيدابســون	~ ١٠٠ ــ ١٤٠ يوما ~ ٤٣ يوما	١ إلــى ١
البروغـــوانـيل + الدابســـون	؟ ٢٤ ساعة ١٧ ــ ٣٣ ساعة	٨ إلــى ١

وعندما يكون العمر النصفي لكل من الدواءين المكونين للتوليفة غير متقارب بدرجة معقولة ، يجب حساب معدل تعاطي التوليفة للوقاية تبعا للعمر النصفي للمكون الأسرع إفراغا ، مع الأخذ في الحسبان أنه بمجرد أن ينخفض تركيز هذا المكون إلى ما دون المستوى الفعال فإن الوقاية تعتمد اعتمادا كليا على المكون الآخر .

التحمـل والســمية

انظر الفقرات الخاصة بالمكونات الفردية . يحتمل الجسم بشكل ملحوظ التوليفات المكونة من البيريميتامين مع السلفادكسين ، أو السلفالين ، أو الدابسون إذا ما استعملت بالجرعات الموصى بها سواء في الوقاية أو العلاج . وقد لوحظ أحيانا حدوث بعض الآثار الجانبية من النوع المتوقع بالنسبة للمكونات الفردية مثل الصداع ، والغثيان ، والقيء . ونادرا ما لوحظت حالات حساسية جلدية . وفي بعض الأحيان يصاحب الاستعمال الطويل الأمد لهذه التوليفات في الوقاية انخفاض طفيف في عدد كريات الدم البيض . ويعود عددها إلى الحالة الطبيعية بتعاطي حمض الفولينيك أو بوقف تعاطي هذه الأدوية . وقد زادت فعلا قيم مكداس الدم hematocrit أثناء بعض الدراسات الميدانية . ويحتمل أن يرجع ذلك ولو جزئيا إلى الحد من وجود طفيليات البرداء (الملاريا) في الدم وانحلال الدم المصاحب لها

مـوانـع الاستعمـال

انظر المكونات الفردية .

الأملاح الشائعة الاستعمال والمعلومات الفيزيائية

انظر الملحق ٣ .

الفصل الرابع

مضادات جديدة للبرداء قيد التطوير

اتجاهـــات عامـــة

تناقص إنتاج مضادات جديدة للبرداء تناقصا شديدا بعد إدخال الكلوروكين فى علاج كل أنواع البرداء والوقاية منها ، واستخدام البريماكين في الشفاء الجذري من الانتكاسات . وفي أوائل الستينات كان اكتشاف ذرار من المتصورة المنجلية P.falciparum مقاومة للكلوروكين دافعا على الاهتمام مجددا بالمعالجة الكيميائية للبرداء . وقد قامت عدة حكومات وهيئات خاصة ببحوث دوائية جديدة . وفي السنوات الأخيرة حاول البرنامج الخاص للبحوث والتدريب في مجال الأمراض المدارية ، التابع لبرنامج الأمم المتحدة الإنمائي ، والبنك الدولي ، ومنظمة الصحة العالمية ، توفير ساحة لتبادل المعلومات بين هذه الجهات . وبالإضافة إلى ذلك يدرس البرنامج الخاص إمكانية تحسين الأدوية الموجودة حتى يمكن تعاطيها على نطاق جموعي ، وزيادة تطوير الأدوية الجديدة بمجرد معرفتها .

وهناك خلاصة لكثير من البحوث التي أجريت على مركبات جديدة مضادة للبرداء في تقرير المجموعة العلمية التابعة لمنظمة الصحة العالمية عن المعالجة الكيميائية للبرداء (١٩٧٣) ، وفي تقريرين لاجتماعين عقدا عن المعالجة الكيميائية للبرداء نظّمهما البرنامج الخاص آنف الذكر[١ ، ٢] . ولا يجدر بالذكر هنا سوى القليل من هذه الدراسات ، وينبغي للقارئ المهتم بالموضوع الرجوع إلى التقارير الأصلية .

ويبدو أن التطورات المشجعة أكثر من غيرها في مجال المضادات الجديدة للبرداء تحدث في اطار البرنامج البحثي الواسع الذي ترعاه حكومة الولايات المتحدة الأمريكية . ومنذ عام ١٩٦٣ ، عندما بدأ برنامج بحوث البرداء التابع للجيش الأمريكي ، تم اختبار النشاط المضاد للبرداء لأكثر من ٢٥٠٠٠٠ من المركبات الكيميائية المختلفة . وظهرت لنحو ٣٪ أو ٧٥٠٠ مركب من هذه المركبات فاعلية قوية في النماذج الحيوانية الاختبارية الأولية .

---

(١) تقرير الاجتماع الأول لمجموعة العمل الخاصة بالمعالجة الكيميائية للبرداء .
(وثيقة غير منشورة لمنظمة الصحة العالمية : TDR/CM/76.1)

(٢) تقرير مجموعة العمل العلمية الثانية للمعالجة الكيميائية للبرداء .
(وثيقة غير منشورة لمنظمة الصحة العالمية : TDR/CHEMAL-SWG (2)/78.3)

والطرق المستخدمة في هذا البرنامج البحثي الموسع مثيرة للاهتمام ، حيث يتم اختيار المركبات مبدئيا عن طريق قسم العلاجيات التجريبية بمعهد والتر ريد للبحوث التابع للجيش الأمريكي ، على أساس نتائج الدراسات الخاصة بالفعالية ضد البرداء في النظم الاختبارية الأولية والثانوية ، مع توجيه عناية خاصة للفعالية ضد الذراري المقاومة من المتصورات البشرية plasmodia في القرد الأصمع Aotus trivirgatus وفي الزجاج in vitro . ومتى أمكن فإنه يجري تقييم العديد من المركبات المتشابهة من حيث التركيب في نفس الوقت ، واختيار المركب الأكثر فعالية . وبعد ذلك يتم تحضير كمية من المركب المنتقى ، ثم تجرى مقايسة مستقلة لتقييمه من ناحية التركيب والنقاوة والثبات .

وتجرى دراسات التحمل الحاد وتحت الحاد في نوعين من الحيوانات على الأقل . وفي بعض الأحوال تدل نتائج الدراسات والخبرة السريرية clinical الروتينية المتعلقة بالمركبات المتشابهة على الحاجة الى اجراء دراسات دوائية خاصة تضم اختبار السمية الضوئية والتأثير السمي على الجهاز القلبي الوعائي . ويتم بعد ذلك تقييم معلومات المرحلة قبل السريرية لتحديد النسبة بين الخطر والفائدة المتعلقة بالمركب . وعند التوصية بإجراء اختبارات في الانسان لابد من وضع جدول لتقدير الجرعات والدراسات السريرية والفحوص المخبرية الخاصة بالمركب بصفة فردية . وتراجع بعد ذلك جميع المعلومات بمعرفة أربع مجموعات من العلماء ، بحيث تدرس إحدى هذه المجموعات الجوانب الأخلاقية لهذه الدراسات ، للتحقق من أن الأشخاص الذين يشملهم البحث على معرفة تامة به ويوافقون بكامل إرادتهم عليه . كما يجب رصد نتائج التجارب بصفة مستمرة . وتمرّ المركبات التي تبدي فعالية علاجية أكبر أو سمية أقل بالمقارنة بالأدوية الموجودة فعلا باختبارات أخرى .

وبحلول عام ١٩٧٩ كان قد تم اختيار ٤٣ مركبًا كيميائيا مختلفا وأربع توليفات من المركبات المختلفة للاختبار السريري . وقد أبدت مئات عديدة أخرى من المركبات درجات متفاوتة من الفعالية في واحد أو أكثر من النظم الاختبارية ، ولكن تم انتقاء المركب الأكثر فعالية فقط من كل مجموعة من المركبات .

وكان من شأن إهمال العديد من المركبات التي خضعت للاختبارات نتيجة لوجود دليل على عدم تحملها ، أو الاكتشاف المستمر لأدوية أكثر فعالية ، أن أدى إلى صرف النظر عن الأدوية الضعيفة الفعالية . وليس من الممكن حاليا التنبؤ بالمركبات التي سوف تضم في النهاية إلى قائمة مضادات البرداء التي يعتمد عليها .

إن هذا الاستعراض سوف يقتصر على مناقشة بعض الأصناف الكيميائية للأدوية الأكثر نشاطا ، كما سيتم فيه تقديم معلومات عن أدوية معينة فقط يرى أنها تمثل الأصناف التي تنتمي إليها .

وتشمل مناقشة الصفات المميزة للعديد من المضادات الجديدة للبرداء جداول تبيّن مدى تأثير المركبات المنتقاة على المتصورات . ويمثل الرمز (SN) الرقم المسلسل في مسح الأدوية المضادة للبرداء ١٩٤١ — ١٩٤٥ ، كما أن الرمز (WR) يشير إلى التسمية المختصرة التي يعينها معهد والتر ريد للبحوث التابع للجيش الأمريكي للمركبات المختارة . وجميع البدائل البنيوية غير المحددة يشار إليها بحرف H . وقد تم حساب متوسط الجرعات الشافية لنصف الفئران (ج ش. ٥) من الجزء المستقيم في العلاقة البيانية بين الجرعة والاستجابة للفعالية المضادة للبرداء ضد المتصورة البرغية P.berghei في الفئران . وبالمثل تم حساب الجرعات الشافية للنصف بالنسبة للقرد الأصمع (ج ش. ٥) على أساس الفعالية المضادة للبرداء ضد المتصورة المنجلية P.falciparum فى هذه القرود . أما الجرعة الشافية بالنسبة للانسان فتعني الجرعة الكاملة اللازمة للمفعول الشافي ضد المتصورة المنجلية . وتدل الفراغات البيضاء على أن الدواء لم يختبر في ذلك النظام .

مركبات ٩ - فينانتريـــن ميتانـــول

HO CHR

1 3 6

الدواء	مركبات الاستبدال	ج ش٥٠ الأولية للفأر (مغ/كغ)	ج ش٥٠ للقرد الأصمع (مغ/كغ)	الجرعة الشافية للانسان (غ/فرد)
SN 8867	$R = CH_2N[(CH_2)_8 CH_3]_2$	٤٥٨		
SN 9160	$6 = Cl; R = CH_2N[(CH_2)_6 CH_3]_2$	٦٤٠		
WR 33063	$6 = Br; R = CH_2N[(CH_2)_6 CH_3]_2$	٤٦٢	٤٣٠٠	٩٫٦
WR 122455	$3 = CF_3; 6 = CF_3; R =$ (حلقة HN)	٣٠٫٤	١٦٫٧	١٫٤
WR 171669	$1 = Cl; 3 = Cl \quad 6 = CF_3$ $R = (CH_2)_2N(C_4H_9)_2$	١٥٫٠	٥٨٫٢	٣٫٠

١ - **نبــذة عامــة** : تم اختبار الفعالية المضادة للبرداء لخمس من مركبات الفينانترين ميتانول في الانسان . واختبر المركّبان الأولان (SN 8867,SN 9160) ضد برداء المتصورة النشيطة p.vivax المحدثة في دمّ متطوعين أثناء الحرب العالمية الثانية ، ووجد أن لهما فعالية جيدة في إبادة لمتقسمات schizonticidal في الدم . واختبر الدواء الثالث (WR 33 063) ضد برداء المتصورة المنجلية المقاومة للدواء والمكتسبة طبيعيا في فيتنام وتايلند ، ووجد أنه ذو مفعول سريع ويفوق أى مضاد للبرداء بمفرده من الأدوية التي كانت متاحة في ذلك الوقت ضد هذه الذراري المقاومة . أما الدواءان الرابع والخامس (WR 122 455 و WR 171 669) فقد اختبرا فقط في أشخاص متطوعين ، وأبدى كل منهما فعالية أقوى ضد برداء المتصورة المنجلية العديدة المقاومة .

٢ - **مجال الفعالية** : لمجموعة الفينانترين ميتانولات فعالية ضد أطوار النمو داخل الكريات الحمر بالنسبة لجميع الأنواع التي أجريت عليها الاختبارات . وهذه المركبات غير فعالة ضد الأشكال الموجودة خارج الكريات الحمر . وقد تبيّن من الدراسات التى أجريت فى الزجاج in vitro على أشكال المتصورة المنجلية الموجودة داخل الكريات الحمر عدم وجود مقاومة متصالبة في الذراري المقاومة لمضادات البرداء الشائعة الاستعمال .

٣ - **السمية** : بصفة عامة يتحمل الانسان أدوية الفينانترين ميتانولات بصورة جيدة . وتعتبر أعراض الجهاز الهضمي مثل المعص البطني أو الغثيان ، أو الإسهال ، السبب المعتاد لتحديد الجرعة . وبالرغم من أن بعض مشتقات الفينانترين ميتانول ، ثبت أنها تسبّب التسمم الضوئي photo toxicity في الحيوانات ، الا أن هذا التأثير لم يلاحظ في حالة اختبار بعض الأدوية المعينة من هذه المجموعة فى الانسان . ومع ذلك فقد ظهر طفح جلدي في ثلاثة أشخاص عند اختبار أول مشتقات الفينانترين ميتانول (SN 8867) .

٤ - **الدوائيات** : يبدو من الدراسات التي أجرينت على الحيوانات أن مشتقات الفينانترين ميتانول ضعيفة الامتصاص ، أو أنها تفرغ بكثرة في المرارة . ويظهر الجزء الأكبر من الجرعة الفموية في البراز . كما يبدو أن العمر النصفي للمركب WR 122 455 أطول الى حد ما ، ويستمر تركيزه القابل للقياس في المصوّرة (البلازما) لعدة أيام في الحيوانات . ولم تجر دراسات على الحرائك الدوائية لهذه المركبات .

٥ - **النتائج السريرية** : ظهرت للدواء WR 33 063 ، الذي يعطى بجرعات يومية مقدارها ١٫٦ غ لمدة ٦ أيام فعالية متماثلة في متطوعين مصابين بذرار من المتصورة المنجلية حساسة للدواء . كما تم شفاء حوالي ٨٠٪ من متطوعين مصابين بذرار عديدة المقاومة . وباستعمال جرعات أكبر قليلا أمكن علاج جميع المرضى الثلاثة عشر في جنوب شرق آسيا من برداء المتصورة المنجلية المكتسبة طبيعيا ، والتي لم يمكن علاجها باستعمال مقررات متعددة من الأدوية المعيارية . وأوضحت الدراسات التي أجريت على مرضى نصف منيعين أو عديمي المناعة في جنوب شرق آسيا أنه ينجم عن استعمال مقرر علاجي واحد متوسط معدل شفاء قدره ٩٠٪ .

وقد تم تقييم المركبين WR 122 455 و WR 171 669 فقط في متطوعين ذوي عدوى محدثة. وكانت الجرعات يومية تقدر بـ ٥٠٠ مغ من WR 122 455 ، أو غرام واحد من WR 171 669 لمدة ثلاثة أيام أو أكثر فعالية متماثلة في الشفاء من برداء المتصورة المنجلية المقاومة للدواء في العدد القليل من المتطوعين الذين اختبرت هذه الأدوية فيهم

مركبات ٤ – كينولين ميتانول

HOCHR

6 8 N 2

الدواء	مركبات الاستبدال	ج ش ٥٠ الأولية للفأر (مغ/كغ)	ج ش ٥٠ للقرد الأصمع (مغ/كغ)	الجرعة الشافية للانسان (غ/فرد)
SN 10275	$Cl;8=Cl;2=C_6H_5;R=$ (H N)	٤٢ر٠	١٨	
الكينين	$6=CH_3O;R=$ (N) $-CH=CH_2$	١٣٠٠	٢٩٧	١٩ر٥
WR 30 090	$6=Cl;8=Cl;2=$ (Cl, Cl) $R=CH_2N\ [(CH_2)_3\ CH_3]_2$	٣٤ر٧	١١٤	٤ر٨
المفلوكين	$2=CF_3;8=CF_3;R=$ (H N)	٥٤ر٥	٧ر٣	١ر٥
WR 184 806	$2=CF_3;8=CF_3;R=(CH_2)_2\ NHC(CH_3)_3$	٢٩٨	٣٨	
WR 226 253	$2=CF_3;6=Cl;8=Cl;R=$ (H N)	١٦٧	٥ر٣	

١ – **نبـذة عـامـة** : باستثناء زمراء isomers الكينين ، تم تقييم فعالية أربعة عشر مركبا من مشتقات الكينولين ميتانول ضد برداء الانسان ، ووضعت جداول للمشتقات الفعالة الأخرى من هذا الصنف للتقييم . وقد اختبر اثنا عشر من هذه الأدوية في حالات عدوى طوعية ببرداء المتصورة النشيطة في الدم أثناء الحرب العالمية الثانية . ووجد لأكثر هذه المركبات فعالية ، وهو SN 10275 ، مفعول قوى كمبيد للمتقسمات schizontocide في الدم . ولكن استعماله سريريا محدود للغاية بسبب السمية الضوئية . وباختبار أحسن دواءين وهما WR 30 090 و WR 142 490 (المفلوكين) ضد إصابات حادة مكتسبة طبيعيا بالمتصورة المنجلية المقاومة للدواء في جنوب شرق آسيا ، وجد أنهما فعالان جدا . وكانت جرعة فموية واحدة من المفلوكين كافية للعلاج في كل الحالات تقريبا . وتبين أيضا أنه دواء هام للوقاية الكبتية من أخماج المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة المقاومتين للأدوية ، وذلك بتعاطيه أسبوعيا أو مرتين شهريا .

٢ – **مجـال الفعـالـية** : لمركبات الكينولين ميتانول فعالية ضد أطوار نمو جميع أنواع طفيلي البرداء داخل الكريات الحمر . ومازالت طريقة عمل هذه المركبات غير معروفة . وعلى النقيض من الكلوروكين ، فإن المفلوكين ، وهو أكثر أدوية هذا الصنف فعالية ، لا يرتبط بالحمض الدنوى DNA . ولم يتبيّن من الدراسات التي جرت فى الزجاج in vitro على أشكال المتصورة المنجلية الموجودة داخل الكريات الحمر وجود مقاومة متصالبة عند اختبار هذا الصنف ضد الذراري المقاومة لمضادات البرداء الشائعة الاستعمال . وليس لمركبات الكينولين ميتانول فعالية ضد الأشكال الطفيلية الموجودة خارج الكريات الحمر .

٣ – **السـمية** : بصفة عامة يتحمل الانسان جيدا مركبات الكينولين ميتانول . وحتى الآن لم تلاحظ الأعراض السمية المعتادة للكينين عند استخدام المضاهئات الأحدث . ومع ذلك فقد نجم دوار وأحيانا أعراض معدية معوية عند تعاطي جرعات فموية تفوق الجرعات اللازمة لعلاج البرداء . ومع أن السمية الضوئية تمثل تأثيرا جانبيا خطيرا للمركب SN 10275 ، إلا أنه لا يوجد دليل سريري على وجود مثل هذا التأثير الضار بالنسبة للمركبات الأحدث ، وذلك بالرغم من الإبلاغ عن حدوث طفح جلدي في بعض الأحيان . كما أن إعطاء جرعات يومية كبيرة من المفلوكين للفئران قد سبّب فيما يبدو ، تغييرات نسجية شاذة في الشبكية ، وإصابة قابلة للانعكاس في البربخ في الذكور .

٤ – **الدوائيـات** : يبدو أن مركبات الكينولين ميتانول تمتصّ بصورة أفضل إلى حد ما من مركبات الفينانترين ميتانول . كما يبدو أن إفراغها يتم في الصفراء كما هي الحال بالنسبة لمشتقات المجموعة الأخيرة . وتتفاوت بينها مدة سريان المفعول ، حيث يظهر كل من SN 10275 والمفلوكين مفعولا مديدا ، إذ يبلغ العمر النصفي حوالي أربع وعشرين ساعة بالنسبة للمركب WR 30 090 وأسبوعين بالنسبة للمفلوكين .

٥ – **النتائج السريرية** : للمركب WR 30 090 عند إعطائه بجرعات مقدارها ٧ر٠ غ يوميا لمدة ستة أيام فعالية منتظمة في حالات العدوى الطوعية بذرار حساسة من المتصورة المنجلية ، كما بلغت نسبة الشفاء حوالي ٩٠٪ من حالات العدوى الطوعية بذرار عديدة المقاومة . وباستعمال نفس هذه الجرعة تم شفاء جميع المرضى السبعة ببرداء المتصورة المنجلية المكتسبة طبيعيا في جنوب شرق آسيا ، الذين كانوا قد تعرّضوا لنكسات متعددة قصيرة الأمد بعد تناول المقررات العلاجية المعيارية. وفي دراسات أخرى على مرضى منيعين جزئيا أو عديمي المناعة أصيبوا بعدوى حادة مكتسبة طبيعيا بالمتصورة المنجلية في شرق آسيا ، ظهر متوسط معدل للشفاء يبلغ ٩٠٪ بعد مقرر علاجي واحد.

وللمفلوكين ، عند أخذه بجرعات مفردة مقدار كل منها ٥ر١ غ فعالية منتظمة في علاج الإصابة بذراري المتصورة المنجلية عديدة المقاومة . كما أظهرت الدراسات التي أجريت في تايلند على مرضى منيعين جزئيا أن هذه الجرعة تكاد تكون فعالة بنسبة ١٠٠٪ في علاج الأخماج المكتسبة طبيعيا بذراري المتصورة المنجلية المقاومة للدواء . وفي دراسة موسعة على ما يقرب من ٥٠٠ شخص تبيّن أن تناول جرعات أصغر أسبوعياً أو كل نصف شهر للوقاية الكبتية ، يقي من برداء المتصورة النشيطة والمتصورة المنجلية .

مركبات ٤ – بيريدين ميتانول

$$HOCHR$$ (حلقة بيريدين في الموضع ٤، مع الموضعين 2 و 6)

الدواء	مركبات الاستبدال	ج ش ٥٠ الأولية للفأر (مغ/كغ)	ج ش ٥٠ للقرد (مغ/كغ)
WR 172 435	$2\ \&\ 6 = -C_6H_4-CF_3;\ R = (CH_2)_2N(C_4H_9)_2$	٢٨ر٥	٢٢ر—
WR 180 409	$2 = CF_3; 6 = -C_6H_4-CF_3; R =$ piperidin-2-yl	٥٠ر—	١٨ر٦

١ – **نبذة عامة** : لم تختبر الفعالية المضادة للبرداء لأي من مركبات البيريدين ميتانول في الانسان . ومع ذلك فقد وجد أن كثيرا من هذه المركبات فعال في نماذج البرداء الحيوانية . وقد تم اختيار اثنين منها (WR 180 409 و WR 172 435) لإجراء التجارب السريرية .

٢ – **مجال الفعالية** : أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوان فعالية هذا الصنف من الأدوية ضد الأطوار الموجودة داخل الكريات الحمر بالنسبة لجميع طفيليات البرداء التي تم اختبارها ، بما فيها المتصورة المنجلية العديدة المقاومة في القرود الأصمعية . وباجراء دراسات في الزجاج in vitro على أشكال المتصورة المنجلية الموجودة داخل الكريات الحمر لم يستدل على وجود مقاومة متصالبة ، وذلك باختبار فعالية هذه المركبات ضد الذراري المقاومة لمضادات البرداء الشائعة الاستعمال . وليس لمركبات البيريدين ميتانول فعالية ضد الأشكال الموجودة خارج الكريات الحمر .

٣ – **السمية** : بينت الدراسات التي أجريت ، على عدد صغير من المتطوعين ، باستخدام الدواء WR 180 409 أنه يحتمل جيدا في شكل جرعات فردية قدرها غرام واحد . ويؤدي تناول جرعات أكبر الى الغثيان والقياء والدوار dizziness . ومن المزمع إجراء دراسات إضافية لتحديد المقرر الأمثل للتجارب العلاجية .

٤ – **الدوائيات** : يبدو من الدراسات التي أجريت على الحيوان أن مركبات البيريدين ميتانول جيدة الامتصاص إلى حد ما ، وتفرغ بكثرة في الصفراء . كما أن الجزء الأكبر من الدواء الذي يؤخذ بالفم يظهر في البراز . ويبقى الدواءان WR 172 435 و WR 180 409 في الأنسجة لبعض الوقت . وتكفي جرعات فردية منهما لعلاج الإصابة بالمتصورة المنجلية عديدة المقاومة في القرود .

مركبات الأريل تيوكينازولين

4, N, R, 2, N

الدواء	مركبات الاستبدال	ج ش ٥٠ الأولية للفأر (مغ/كغ)	ج ش ٥٠ للقرد البومي (مغ/كغ)
WR 158 122	$R = 50_2$; $2 = NH_2$; $4 = NH_2$	١٢ر١	ر٠٢ — ر٠٣ (أ)

(أ) ضد المتصورة المنجلية الحساسة للبيريميتامين/ المقاومة للبيريميتامين.

١ – **نبذة عامة** : تم اختبار الفعالية المضادة للبرداء في الانسان لدواء واحد فقط من هذه المجموعة . ولهذا الدواء وهو WR 158 122 فعالية فائقة في نظم الاختبار الحيوانية ،

ولكنه أظهر فعالية محدودة فقط ضد الإصابات المحدثة في المتطوعين .

٢ – مجـال الفعـالـية : لمركبات الأريل تيوكينازولين فعالية مضادة للأطوار الطفيلية الموجودة داخل الكريات الحمر بالنسبة لجميع أنواع طفيلي البرداء المختبرة . كما أظهرت هذه المركبات فعالية مؤازرة ملحوظة مع السلفوناميدات . وتعمل هذه المركبات عن طريق كبح الإنظيم المختزل لثنائي هدرو حمض الفوليك . كما ثبت في الزجاج in vitro وفي الجسم الحي in vivo وجود مقاومة متصالبة مع البيريميتامين .

٣ – السـمية : تبين أن الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي اختبر في الانسان ، جيد التحمل بأكبر جرعة أعطي بها وهي ١ر٣ غ يوميا لمدة ثلاثة أيام .

٤ – الـدوائـيات : يُمتص الدواء WR 158 122 جيدا عند تعاطيه بالفم . وهو يرتبط ببروتينات المصوّرة (البلازما) ولكنه سرعان ما يترك الدم ويفرغ في الصفراء . وباستخدام المقايسة الجرثومية (الميكروبيولوجية) تبين أن مستوى الدواء في الدم ، بعد تعاطيه بجرعات مفردة تصل إلى ٢٥٠ مغ ، يكون منخفضا جدا في الساعات القليلة الأولى ، ويصبح غير قابل للاكتشاف في ظرف ٢٤ ساعة . وبحقن الدواء زرقا تبين أن كميات صغيرة منه تكفي لحماية الفئران لمدة تصل إلى ثلاثة أسابيع ، مما يشير إلى الامتصاص البطيء للدواء في موضع الحقن .

٥ – النتائج السـريرية : تم شفاء متطوع واحد من حالتي الإصابة بالمتصورة المنجلية الحساسة للدواء ، وذلك بتعاطي الدواء WR 158 122 في جرعات يومية تصل إلى غرام واحد في اليوم لمدة ثلاثة أيام . وبتعاطي هذا الدواء مع السلفاديازين (٢٠٠ مغ/٢ غ) يوميا لمدة ثلاثة أيام تم شفاء المتطوعين الثلاثة الذين كانوا مصابين بنفس الذرية الحساسة للدواء .

مركبات الفنيل فينول

HO R
4'
$C(CH_3)_3$

الدواء	مركبات الاستبدال	ج ش ٥٠ الأولية للفأر (مغ/كغ)	ج ش ٥٠ للقرد الأصمع (مغ/كغ)
SN 77 44	$R = CH_2N(C_2H_5)_2$	٨٠٧	
WR 194 965	$4 = Cl; R = CH_2\ NHC(CH_3)_3$	١٦٣	١٦٫٢

١ – نبذة عامة : تم اختبار الفعالية المضادة للبرداء لاثنين فقط من مركبات الفنيل فينول في الانسان . وباختبار الدواء ذي الاحتمالات الأكثر تشجيعا (SN 77 44) ضد العدوى المحدثة بالمتصورة النشيطة في دم متطوعين أثناء الحرب العالمية الثانية ، وجد أنه ضعيف الفاعلية . ومع ذلك فقد تم مؤخرا اكتشاف تحسن في فاعليته في الحيوانات الاختبارية بعد تحوير بنيته الكيميائية . ومن المزمع إجراء دراسات أخرى لاختبار مدى فاعليته ضد البرداء في الانسان .

٢ – مجال الفاعلية : تم تقييم تأثير مركبات الفنيل فينول فقط كمبيدات للمتقسّمات schizonts في الدم . وأظهرت الاختبارات فعاليته ضد كل الذراري التي تمت دراستها . ولم يتم تقييم المقاومة المتصالبة تقييما كاملا . ومع هذا فقد ثبت أن المركب WR 194 965 شديد الفعالية ضد ذرية سميث للمتصورة المنجلية العديدة المقاومة في القرد الأصمع .

٣ – السمية : أظهرت دراسة المركب WR 194 965 في عدد صغير من المتطوعين أنه جيد التحمل في جرعات فردية تصل إلى غرام واحد . وتسبب أخذ جرعات أكبر في الشعور بالدوار وفقد الشهية والغثيان . ومن المزمع إجراء دراسات أخرى لتحديد المقرر الأمثل للاستعمال في التجارب العلاجية .

٤ – الدوائيات : يبدو أن المركب WR 194 965 جيد الامتصاص إلى حد ما في الحيوانات ، ويبلغ عمره النصفي في القرود حوالي عشرة أيام . وقد تأكد هذا التأثير المديد من دراسات الفعالية التي أجريت على القرد الأصمع . كما تبين من هذه الدراسات أن الجرعات الفردية بالفم لها فعالية مشابهة لفعالية نفس الجرعة الكلية مقسمة إلى ٧ جرعات يومية متساوية .

مركبات ثنائي الهدرو تريازين

$$\text{(4)(3)(2)(5)-C_6H_3-R-O-N<\,C(CH_3)_2-N=C(NH_2)-N=C(NH_2)}$$

الدواء	مركبات الاستبدال	ج ش. ٥ الأولية للفأر (مغ/كغ)	ج ش. ٥ للقرد الأصمع (مغ/كغ)	الجرعة الشافية للانسان (غ/للفرد)
WR 38839	$3=Cl; 4=Cl; R=CH_2$	١٢٧	٣٥	١ر٨
WR 99210	$2=Cl; 4=Cl; 5=Cl;$ $R=O\ (CH_2)_3$	٣٠٧	١ر٦	

١ – **نبـذة عـامـة** : تم اختيار الفعالية المضادة للبرداء في الانسان لواحد فقط من مجموعة ثنائي الهدور تريازين . كما تم تطوير أحد المضاهئات حتى مرحلة الاختبار السريري clinical ولكن لا يعتقد أن هذا الدواء يتوافر بيولوجيا بدرجة كافية تجعل له تأثيرا علاجيا .

٢ – **مجـال الفعـالية** : لثنائي الهدور تريازين فعالية مضادة للمتقسمات schizonts في برداء المتصورة المنجلية والنشيطة في الدم . وهناك بعض الدلائل على أن استعمال هذه الأدوية مع أحد السلفوناميدات يؤدي الى وقاية سببية ضد المتصورة المنجلية ، كما أن هناك مقاومة متصالبة بين البيريميتامين والمركب WR 38839 ، بينما لا توجد مثل هذه المقاومة في حالة المركب WR 99210 .

٣ – **السـمية** : يكون تحمل ثنائي الهدرو تريازين جيدا إلى حد ما . والعوامل المحدّدة للجرعة في حالة الدواءين WR 38839 و WR 99210 هي الأعراض المعدية المعوية . ولم يلاحظ دليل على وجود سمية كمضاد لحمض الفوليك في حدود الجرعات التي تمت دراستها .

٤ – **الدوائيات** : تبين من الدراسات التي جرت في الزجاج in vitro أن ذرية يوغندا أكثر تأثرا بالمركب WR 38839 من ذريتي كامب وماركس . إلا أن طفيليات الذريتين المقاومتين للدواء تتأثر بشكل ملحوظ بتركيزات الدواء في الدم التي تبلغ ٥٠ مكروغرام/ل فقط . ولا يستمر هذا المستوى من تركيز الدواء في الدم أكثر من ٤ ساعات ، وذلك بعد تعاطي الدواء يوميا .

٥ – **النتائج السريرية** : أظهر المركب WR 38839 فعالية قوية كمبيد للمتقسمات schizontocide في الدم ضد ذرية المتصورة المنجلية الحساسة للبيريميتامين في بعض الأطفال الأفريقيين ذوي المناعة ا' ِنية . كما تبين أن لهذا الدواء فعالية مضادة للذرية اليوغندية رقم « ١ » من المتصورة المنجلية . وقد تم شفاء متطوعين غير منيعين مصابين بنفس هذه الذرية بتعاطي ٦ر٠ غرام من هذا الدواء بالفم يوميا لمدة ثلاثة أيام . بينما لم ينجح ضعف هذه الجرعة تقريبا في الشفاء من الإصابة بذريتي مالايا (كامب) أو فيتنام (ماركس) . وبتعاطي هذا الدواء مع السلفاديازين أمكن علاج نصف عدد المرضى المصابين بملاريا المتصورة المنجلية المقاومة للدواء .

مركبات السيسكويتربين لاكتون

١ – **نبذة عامة** : إن كينج هاو سو Qing hao su هو العنصر المضاد للبرداء الذي استخلص من نبات الشيح الحولي Artemisia annua L في عام ١٩٧٢ في المعهد الصيني للمواد الطبية[٣] . وقد تم تركيب هذا الدواء واختباره على نطاق واسع في الصين ، وذلك في أشكال تعطى بالفم أو تحقن زرقا .

(٣) دراسات على مفعول كينج هاو سو Qing hao su المضاد للبرداء ، المعهد الصيني للمواد الطبية ، أكاديمية الطب الصيني التقليدي (وثيقة غير منشورة ، آذار / مارس ١٩٧٩) .

٢ – **مجال الفعالية** : لعقار الكينج هاو سو Qing hao su فعالية ضد أشكال الطفيلي اللاجنسية في الدم . ولا يوجد دليل على فعاليته ضد الأطوار النسيجية . وقد كشفت الدراسات التي أجريت على ذرار من المتصورة البرغية p.berghei حساسة للكلوروكين وذرار من نفس الطفيلي مقاومة للكلوروكين ، عن وجود مقاومة متصالبة مع الكلوروكين . ومع ذلك لم تظهر الدراسات التي أجريت على المتصورة المنجلية في الانسان أى دليل على وجود مثل هذه المقاومة المتصالبة مع الكلوروكين .

٣ – **السمية** : يبدو أن الانسان يتحمل هذا الدواء بدرجة جيدة . وقد سجل حدوث ألم خفيف أحيانا في موضع الحقن .

الدوائيات : يبدو أن الدواء كينج هاو سو Qing hao su يمتص سريعا في الحيوانات . وباستعمال الدواء الموسوم إشعاعيا تبين وصول تركيز الدواء في الدم إلى الذروة في ظرف ساعة واحدة ، ويبلغ العمر النصفي للنشاط المشع حوالي ٤ ساعات .

٥ – **النتائج السريرية** : تناولت نتائج الدراسات السريرية التي أجريت على الدواء كينج هاو سو Qing hao su أكثر من ٢٠٠٠ حالة برداء ، منها أكثر من ١٥٠٠ إصابة بالمتصورة النشيطة ، وأكثر من ٥٠٠ إصابة بالمتصورة المنجلية . وبالإضافة إلى ذلك تم علاج ١٤٣ إصابة بالمتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ، و ١٤١ حالة برداء مخّية باستعمال الدواء كينج هاو سو Qing hao su . وفي هذه التجارب السريرية استعمل الدواء على شكل أقراص ، ومعلق زيتي ، ومعلق مائي . وكان مجموع الجرعات بالنسبة لشخص بالغ هو ٢ر٥ — ٣ر٢ غ بالنسبة للأقراص ، و ٨ر — ٢ر١ غ بالنسبة للمعلق الزيتي و ٢ر١ غ بالنسبة للمعلق المائي .

والخلاصة التي توصلت إليها بحوث عديدة هي أن كينج هاو سو Qing hao su مبيد للمتقسّمات schizontocide وله سمية ضئيلة جدا . كذلك فإن له فعالية ضد المتصورة النشيطة ، وتستجيب له جيدا ذراري المتصورة المنجلية الحساسة والمقاومة للكلوروكين . وينخفض معدل النكسات قصيرة الأجل (يصل إلى ٣٠٪) التي تحدث في خلال ١٥ — ٣٠ يوما من بدء العلاج بحقن المعلق الزيتي من الدواء في العضل .

ملحـــوظـــة

يستنفد تطوير الأدوية المضادة للبرداء الكثير من المال والوقت ، ولكن مكافحة البرداء تتطلب أدوية أحدث وأكثر فعالية في المستقبل المنظور . وهناك مضادات جديدة ومتنوعة قيد التطوير ، كما طور واحد منها على الأقل وهو المفلوكين إلى المرحلة التي جعلت الأطباء الممارسين الذين يستعملونه لعلاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ، يزدادون ثقة في حدوث تقدم كبير في امكانية شفاء هذا النوع من البرداء .

الفصل الخامس

مقـاومـة الأدويـة فـي البـرداء

تعريف مقاومة الأدوية وتدرج الاستجابة لمضادات البرداء

العامل الذي يحدّ من نجاح استخدام الأدوية المضادة للبرداء سواء للأغراض الوقائية أو العلاجية ، هو تفاوت استجابة أنواع أو ذراري الطفيلي . ويتم اختيار كل دواء على أساس ما له من مفعول نوعي واحد أو أكثر ضد طفيلي البرداء عندما يتعاطاه المريض بجرعات مقدرة تقديرا ملائما . وفي حالة عدم حدوث الاستجابة المتوقعة فإنه يحتمل عدم وصول الدواء أو مستقلبه metabolite الفعال إلى الطفيلي بكميات كافية (ويعتبر ذلك قصورا دوائيا) ، أو أن الدواء قد وصل فعلا إلى الطفيلي ولكن الطفيلي تكيف مع البيئة الكيميائية الجديدة ، وببقائه حيا فهو يكتسب حالة المقاومة للدواء .

تعريف المقاومة

تعرّف مقاومة الدواء في حالة البرداء على أنها « قدرة ذرية الطفيلي على البقاء على قيد الحياة ، أو قدرتها على التكاثر ، أو الاثنتين معا ، بالرغم من تعاطي وامتصاص دواء تم تناوله بجرعات تساوي أو تفوق الجرعات الموصى بها عادة في حدود تحمل الشخص » . (منظمة الصحة العالمية ١٩٦٥ ، ١٩٧٣) . وعلى ضوء المعرفة الحالية باستقلاب (أيض) السلفوناميدات في بعض الأفراد لابد من تحديد تعريف المقاومة بحيث ينص على ضرورة وصول الدواء في شكله الفعال ضد الطفيلي إلى الطفيلي أو الكريات الحمر المصابة به لفترة زمنية كافية لإظهار مفعوله المعتاد . ويعتمد هذا التحديد على بعض الملاحظات : (أ) في بعض الأفراد يتم استقلاب السلفوناميدات أو السلفونات بشكل شاذ ، مثل ارتباطها بالبروتين ثم انطلاقها ببطء شديد بحيث لا يمكن الحفاظ على المستوى الفعال ضد الطفيلي (ب) من الجائز أن لا تواجه الطفيليات المقاومة للكلوروكين كميات مهلكة من هذا الدواء لأن غشاء الكريات الحمر الثوية وغشاء الطفيلي أصبحا صامدين ضد الدواء بصفة خاصة ، وذلك بسبب الارتفاع غير العادي للرقم الهدروجينى (باهاء PH) النواتج الاستقلابية للطفيلي . ويؤدي تكوين أملاح اللاكتات بواسطة الطفيليات الحساسة للكلوروكين إلى انخفاض الرقم الهدروجينى PH للكريات الحمر مما يساعد على امتصاص الدواء . ويعتبر هذا مجرد جزء من عملية معقدة .

ومع أن مقاومة الدواء تشمل جميع أنواع طفيليات البرداء ، وجميع الجرعات المقبولة من الأدوية المبيدة للمتقسمات schizontocides في الدم أو الأنسجة أو العرسيات gametocytes أو الأبواغ في الدم ، إلا أنها عمليا ترتبط بشكل عام بتأثير الأدوية المبيدة لمتقسمات الدم في برداء المتصورة المنجلية falciparum malaria . وعلى ضوء ذلك بصفة خاصة فانه من المألوف حاليا أن تشير عبارة « برداء مقاومة للأدوية » إلى مركبات ٤ – أمينوكينولين وخاصة الكلوروكين .

الحساسية المتفاوتة لأنواع الطفيليات وذراريها وأطوارها

تختلف أنواع طفيليات برداء الانسان في حساسيتها للأدوية في الظروف التي لا تتدخل فيها المقاومة كما عرّفت سابقا . وهكذا فان أخماج المتصورة المنجلية أكثر حساسية لأدوية السلفا من الأنواع الأخرى من متصورات الانسان . وفي الاصابات المزدوجة mixed infections المعالجة بالكلوروكين تميل أتاريف trophozoites المتصورة الوبالية P.malariae إلى البقاء في الدم بعد ما يخلو من أتاريف المتصورة المنجلية P.falciparum (ويرجع هذا إلى دورة التطور الأبطأ في حالة الطفيلي الأول) . ويعتبر هذا عنصر إرباك في التطبيق الميداني لتجارب حساسية الدواء التي تجرى في الزجاج .

ومن الممكن أن تختلف ذراري نوع معين في استجابتها لدواء ما . فمثلا تحدث نكسات للإصابة بذرية تشيسون من المتصورة النشيطة P. vivax بعد علاج بعض المرضى بأربعة عشر جرعة من البريماكين ١٥ مغ (من القاعدة) يوميا ، بينما يؤدي هذا المقرر العلاجي إلى شفاء جذري في حالة الإصابة بذرار أخرى من نفس النوع . وكان من المعروف لمدة خمسين عاما أو أكثر أن لبعض ذراري المتصورة المنجلية حساسية أقل للكينين . ولكن الاختلاف بين ما يسمى ظاهرة « طبيعية » وتعريف المقاومة المذكور في هذا الفصل اختلاف وصفي لدرجة تكفي لتقديمهما معا في الجزء الخاص بالكينين .

وتتباين حساسية أطوار طفيلي البرداء لمختلف الأدوية تباينا ملحوظا . ومن الواضح أن فعالية دواء كالبريماكين ، الذي يؤثر على أطوار متميزة في الشكل الخارجي مثل متقسمات schizonts المتصورة النشيطة خارج الكريات الحمر وعرسيّات المتصورة المنجلية ، تدل على أن لهذه الأطوار عمليات استقلاب (أيض) متشابهة على الأقل تشابها جزئيا . وطبقا للتعريف آنف الذكر لا يعتبر القصور « الطبيعي » للبريماكين في التأثير على وجود الطفيليات اللاجنسية فى الدم ، مقاومة للدواء . ولكن عندما يفقد طور من الطفيلي حساسيته المعتادة لدواء معين وتظهر المقاومة (كما هي معرّفة سابقا) ، تصبح آنذاك كل

أطوار هذه الذرية من الطفيلي مقاومة للدواء . ولحسن الحظ لم يسبب البريماكين حتى الآن هذا النوع من المقاومة ، ولكن مقاومة الطور اللاجنسي للمتصورة المنجلية للبروغوانيل أو البيريميتامين تكون مصحوبة بمقاومة للتأثير المبيد للأبواغ .

تـدرج الاسـتجابـة للأدويـة

يشتمل تعريف مقاومة الأدوية ضمنا على التدرج أو مدى الاستجابة بواسطة الطفيلي اللاجنسي ، ابتداء من مجرد البقاء على قيد الحياة في حالة غير واضحة والنكس في الدم بعد ذلك إلى التكاثر الفعال أثناء شوط العلاج . وقد اقترح نظام لتدرج استجابة الأشكال اللاجنسية للمتصورة المنجلية لجرعات الكلوروكين الموصى بها عادة (الجدول ٦ والشكل ٢٧) . وقد ثبت أن هذا النظام عملي ومفيد . وبالرغم من أن هذا النظام قابل للتطبيق على أدوية أخرى مبيدة للمتقسمات في الدم وعلى أنواع أخرى من الطفيلي ، إلا أنه يحتاج إلى التعديل فيما يتعلق بسرعة مفعول دواء معين ، وبالخصائص الحيوية لنوع المتصورة . ويتأثر هذا النظام أيضا بمدى مناعة المريض مما يؤدي إلى أن استجابة الطفيلي للكلوروكين وإن كانت جزئية فانها تكون أسرع في حالة شخص نصف منيع semi-immune منها في شخص غير منيع ، كما أن الاستجابة الخاصة بأعراض المرض تكون أكثر سرعة .

المقاومة لمضادات البرداء الشائعة

مركبات ٤ – أمينوكينولين : الكلوروكين

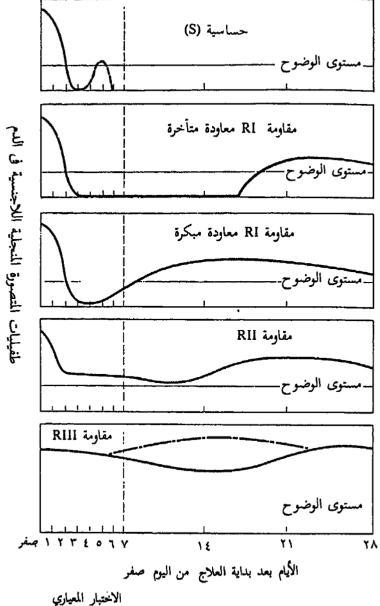
تعتبر المتصورة المنجلية حاليا النوع الوحيد من طفيليات برداء الانسان الذي اكتسب مقاومة للكلوروكين . وبينما تكون درجة المقاومة (معيّنة طبقا لنظام التدرج الموضح في الجدول ٦ والشكل ٢٧) غالبا هي الدرجة الأولى RI في البؤرات حديثة التكوين ، فقد تصل إلى الدرجة الثالثة RIII في الذرارى المختبرة من مناطق تكون فيها المقاومة واسعة الانتشار وطويلة الأجل . وجدير بالذكر ، في هذا الخصوص ، أن الذراري التي تبدي مقاومة من الدرجة الأولى RI للمعالجة الشافية باستخدام ١ر٥ غ من الكلوروكين (القاعدي) ، تبقى في حالة غير واضحة عند تعاطي ٠ر٣ غ من القاعدة كل أسبوع للوقاية . ولكنها قد تنشط مرة أخرى عندما يوقف عمل الوقاية . وتتغلب الذراري ذات مقاومة الدرجتين الثانية RII والثالثة RIII على هذا العلاج الوقائي حتى بدون أن تطول المرحلة المعتادة قبل الوضوح .

لقد اتسع نطاق التوزع الجغرافي لبرداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين إلى حد بعيد منذ الاشتباه فيها في تايلند عام ١٩٥٧ ، والتأكد منها في مرضى من كولومبيا عام ١٩٦٠ . ومنذ ذلك الحين ظهرت ذرار مقاومة في معظم مناطق جنوب شرق آسيا حيث استبدلت الذراري الحساسة ، لدرجة أنه في تايلند على سبيل المثال أكدت التقارير أن غالبية الإصابات مقاومة للكلوروكين . وهذا هو ما حدث على الأرجح في مناطق من أمريكا الجنوبية لم تنجح فيها برامج استئصال البرداء . وبالرغم من احتمال وجود هذه الذراري من قبل في بعض المناطق مع عدم تشخيصها ، إلا أن الدلائل تشير إلى واحدة أو أكثر من البؤر التي تم تحديدها في منطقة جغرافية واسعة . وتقوم هجرة حَمَلة الطفيليات ذوي المناعة الجزئية إلى المناطق المستقبلة بدور هام . ويبدو أن الذرية قد تسربت وتوطدت في إصابات المتصورة المنجلية

الجدول ٦ – تدرج مقاومة الطفيليات اللاجنسية (المتصورة المنجلية)
لأدوية مبيدة للمتقسمات Schizonticidal
(مركبات ٤ – أمينوكينولين)

الاستجابة	الرمز الموصى به	الدليل
حساسية	S	تصفية طفيليات الدم اللاجنسية asexual parasitaemia في خلال ٧ أيام من بدء العلاج بدون معاودة recrudescence لاحقة.
مقاومة	RI	تصفية طفيليات الدم اللاجنسية كما هي الحال في الحساسية ولكن تتبعها معاودة .
	RII	انخفاض ملحوظ في طفيليات الدم اللاجنسية ولكن لا تتم التصفية .
	RIII	لا يتم انخفاض ملحوظ في طفيليات الدم اللاجنسية .

الشكل ٢٧ – الاستجابة للاختبار الميداني لحساسية برداء المتصورة المنجلية للكلوروكين[1]



الاختبار الممتد

الملاحظة لمدة ٢٨ يوما

(١) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ (معدّلة) .

الحساسة للدواء والمتوطنة بين سكان المناطق الريفية قبل اكتشافها بعام أو أكثر ، وذلك عن طريق الاخفاق الواضح في علاج حالة ما بالكلوروكين في مستشفى أو عيادة . وفي البلدان الموبوءة تكون الذراري المقاومة والحساسة مختلطة إلى درجة يمكن معها شفاء بعض حالات برداء المتصورة المنجلية بمقرر الكلوروكين المعتاد ذي الثلاثة أيام .

وكان توزيع مقاومة الكلوروكين عام ١٩٨٠ في آسيا كما يلي (الشكل ٢٨) :

(١) مقاومة منتشرة ذات درجة عالية ، مصحوبة بانتقال محلي : في بورما ، وماليزيا (شبه الجزيرة وصباح) ، وجمهورية كمبوتشيا الديمقراطية ، وجمهورية لاو الديمقراطية الشعبية ، وجمهورية فيتنام الاشتراكية ، وتايلند ، وبابوا غينيا الجديدة ، والفلبين .

(٢) بؤرات مقاومة متناثرة بدرجة معتدلة عادة ، مع انتقال محلي في اندونيسيا (كاليمانتان ، إيريان جايا ، سومطرة) وجنوب الصين ، وبنغلاديش ، والهند (الولايات التي تقع في الشمال الشرقي ، وأوريسا) وفانواتو ، وجزر سليمان .

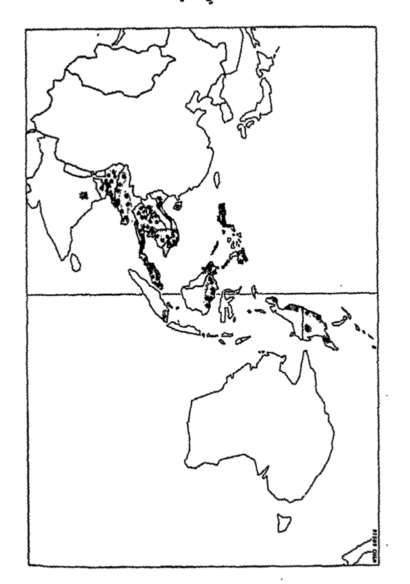
(٣) حالات عرضية بين المهجرين أصيبوا بها في أماكن أخرى ولم تنتقل محليا : في نيبال وماليزيا (ساراواك) .

وفي أمريكا الجنوبية ، في تلك المناطق من البرازيل وكولومبيا وجويانا الفرنسية وجويانا وسورينام حيث يستمر الانتقال ، غالبا ما تكون المتصورة المنجلية مقاومة للكلوروكين . وهناك بؤر صغيرة في بوليفيا واكوادور وفنزويلا . وقد شملت المقاومة أيضا جنوب بنما . وقد تصبح دول أخرى في أمريكا الوسطى مهددة ، ويتوقف ذلك على مدى فعالية البرامج الوطنية لاستئصال البرداء (الشكل ٢٩) . وتعتبر الزيادة في الانتشار النسبي ودرجة مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين أكبر في جنوب شرق آسيا منها في أمريكا الجنوبية .

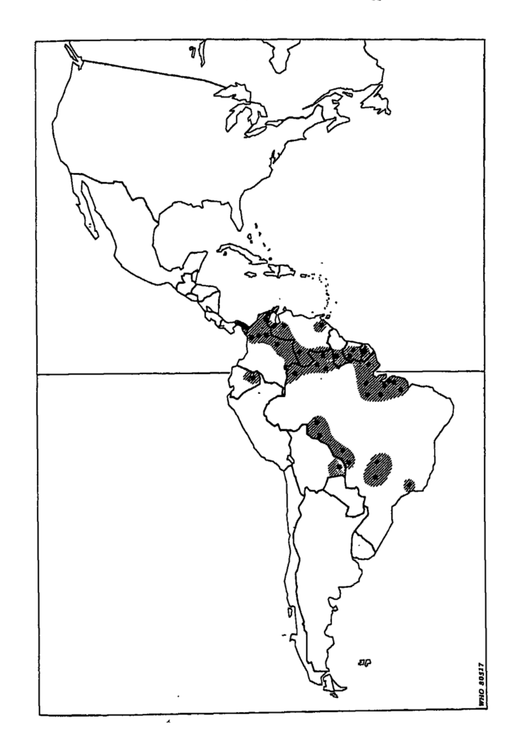
أما في أفريقيا فان ذراري المتصورة المنجلية في أثيوبيا والسودان وربما نيجيريا أقل حساسية للكلوروكين إلى حد ما من بعض الذراري الأفريقية الأخرى . ويعتقد أن هذا يمثل صفات ذرارية متأصلة أكثر مما يمثل انتقاءً ذراريا strain selection تحت تأثير الدواء . ومع ذلك فمازالت هذه الذراري تستجيب إلى نظم العلاج العادية . كما لوحظت حالات فردية مقاومة ظاهريا للكلوروكين بدرجة RI في مسافرين غير منيعين ظاهريا كانوا قد أصيبوا ببرداء المتصورة المنجلية في كينيا وجمهورية تنزانيا المتحدة (مركز مكافحة الأمراض ، ١٩٧٨) . وقد دلت بحوث أجريت في كينيا على انخفاض واضح في درجة الحساسية للكلوروكين فيما بين عامي ١٩٧٢ و ١٩٧٩ . كما وردت تقارير من مدغشقر وزامبيا لم تؤكد بعد عن مقاومة المتصورة

المنجلية للكلوروكين في بعض الأحيان . ومع ذلك فقد أظهرت ذرية للمتصورة المنجلية تم عزلها من زائر لجمهورية تنزانيا المتحدة درجة مقاومة عالية للكلوروكين (كامبل وزملاؤه ١٩٧٩) .

الشكل ٢٨ – توزع البؤر والمناطق التي ثبتت فيها مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين في آسيا



الشكل ٢٩ – توزع البؤر والمناطق التي ثبتت فيها مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين في أمريكا الجنوبية والوسطى



وقد تم مؤخرا بذل جهد عالمي كبير لرصد حساسية المتصورة المنجلية لمضادات البرداء وذلك تحت رعاية البرنامج الخاص للبحوث والتدريب في مجال الأمراض المدارية التابع لبرنامج الأمم المتحدة الإنمائي والبنك الدولي ومنظمة الصحة العالمية .

مركبات ٤ – أمينوكينولين : الأمودياكين

تبدي ذراري المتصورة المنجلية ذات المقاومة للكلوروكين مقاومة للأمودياكين أيضا ، وهو مركب شديد الشبه به ، ولكن بدرجات مختلفة . ولم تثبت مقاومة المتصورة النشيطة P.vivax والمتصورة الوبالية P.malariae لهذه الأدوية . وقد دلت الدراسات التي أجريت في الجسم الحي in vivo وفي الزجاج in vitro على عدد من ذراري المتصورة المنجلية في جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية على أن الجرعات المتكافئة من الأمودياكين لها فعالية أكبر من الكلوروكين في الأغراض العلاجية ، وذلك باستثناء بعض الذراري الفلبينية التي وجد أنها مقاومة أساسا للأمودياكين . كما لم تثبت فعالية الأمودياكين في الوقاية من المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين . وبصرف النظر عن الوضع في الفلبين فليس من الممكن تأييد الاقتراح باستعمال الأمودياكين لمكافحة المتصورات المنجلية في المناطق المقاومة للكلوروكين .

والتوزيع الجغرافي لبرداء المتصورة المنجلية المقاومة للأمودياكين يشبه تماما توزيع برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين .

الكينين

عرف التفاوت في الاستجابة للكينين قبل اكتشاف ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين بسنين عديدة ، وفي بعض الأحوال كانت لهذه الذراري حساسية ضعيفة للكينين . وقد سجّل هذا التفاوت ، وإن كان يعتبر طبيعيا في عدة مناطق من العالم . وأظهرت ذرية ايطالية حساسية أقل من ذرية هندية تمت ملاحظتهما في ظل ظروف متماثلة . وكذلك سجلت ذرية من بنما مقاومة نسبية ضعيفة . وبشكل عام توجد طفيليات شديدة الحساسية إذا انتقلنا من شبه القارة الهندية غربا عبر أفريقيا ، ولكن الذراري في جنوب شرق آسيا والأمريكتين لها مقاومة نسبية . ومع ذلك لم يكن مؤكدا في كثير من الأحوال ما إذا كان التفاوت في تقدير الجرعات المطلوبة للشفاء يعزى إلى استجابة المريض (قياء ، سوء امتصاص ، تحساس ذاتي) أو استجابة الطفيلي . وفي الأمثلة الكثيرة المعروفة لما يزعم أنه برداء مقاومة للكينين ظهرت في ميزوبوتاميا بعد الحرب العالمية الأولى ، ثار الشك حول استجابة المريض ، وفي بعض الحالات حول الدقة في تحديد نوع الطفيلي ومع أن برداء

المتصورة النشيطة تستجيب للكينين عموما بسرعة أقل من العدوى بذرار حساسة من المتصورة المنجلية إلا أن المتصورة النشيطة أو المتصورة الوبالية لم تُظهرا مقاومة لهذا الدواء .

أما بخصوص استجابة المتصورة المنجلية للكينين فانه يصعب أحيانا التمييز بين التباين في الذراري والمقاومة الحقيقية . ويرجع عدم شفاء الحالات التي حدثت في البرازيل بين عامي ١٩٠٨ و ١٩١٠ باستعمال جرعات كينين تصل إلى ٥ر٢٥ غ من القاعدة لمدة تتجاوز ٢١ يوما إلى مقاومة حقيقية من جانب الطفيليات . وفي بعض المناطق ذات المقاومة النسبية للكينين (على سبيل المثال في جزيرة غينيا الجديدة) تم تسجيل ذرار من المتصورة المنجلية مقاومة للميباكرين ومركبات ٤ – أمينوكينولين[١] . وعلى العكس من ذلك لم تظهر مقاومة للكلوروكين في المناطق الشديدة الحساسية للكينين مثل المنطقة المحيطة بالصحراء الكبرى في أفريقيا ، بالرغم من التوزيع العشوائي وغير المنظم لكميات كبيرة منه . ولكن هناك احتمالا لظهور المقاومة في حالات فردية متفرقة .

إن المقاومة للكينين تصاحب عادة المقاومة للكلوروكين ، لأن ذرار عديدة من المتصورة المنجلية الشديدة المقاومة للكلوروكين تظهر مقاومة متصالبة للكينين . وتحدث استجابات ذرار متعددة لمقرر علاجي يتمثل في تعاطي ٢ غ من الكينين يوميا لمدة ١٤ يوما ، بدرجة RI . وفي حالات نادرة كانت الاستجابة بدرجة مقاومة RIII لهذا القدر الكبير من الجرعات ، وكان هذا ملحوظا في ذرية من فيتنام . وقد سجلت زيادة في درجة المقاومة للكينين أثناء إجراء الدراسات على ذرية من شبه جزيرة ماليزيا . وجدير بالملاحظة أن مقررات علاجية طويلة تتمثل في حقن المرضى المصابين بذرية مقاومة من المتصورة المنجلية بالكينين زرقا بطيئا في الوريد ، أدت إلى معدل شفاء أعلى من ذلك الذي ينتج عن مقررات علاجية مشابهة ولكن بالفم .

وتوجد برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكينين على الأرجح في المناطق التي تُظهر فيها المتصورة المنجلية درجة مقاومة عالية للكلوروكين أو بالقرب منها .

البريماكين

من الجدير بالملاحظة أن البريماكين مازال يبدي مفعولا مبيداً للعرسيات gametocytocidal والأبواغ sporontocidal في جميع ذراري المتصورة المنجلية التي تمت

(١) يمتد التوزع الحالي للذراري المقاومة للكلوروكين شرقا في شمال وجنوب بابوا غينيا الجديدة من حدود إيريان جايا (إندونيسيا) .

دراستها والتي تشتمل على ذرار ذات مقاومة عالية لمركبات ٤ – أمينوكينولين والكينين .

ومع ذلك تتفاوت استجابة ذراري المتصورة النشيطة لمفعول البريماكين المبيد للمتقسمات schizontocidal النسيجية . ويحتاج البالغون المصابون بذرية تشيسون ، التي اكتشفت لأول مرة في جزيرة غينيا الجديدة في عام ١٩٤٤ ثم وجدت أيضا حوالي عام ١٩٧٨ في جزر سليمان وإندونيسيا وتايلند ، إلى جرعة بريماكين كلية تبلغ ٦ مغ (من القاعدة) لكل كغ من وزن الجسم ، وذلك للوقاية من حدوث النكسات . وتساوي هذه الجرعة ضعف الكمية اللازمة للقضاء على الذراري الأخرى .

البروغوانيل والبيريميتامين والمركبات ذات الصلة بهما

لا تزال كابحات الإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات مثل البروغوانيل والبيريميتامين تحتل مكانة هامة في الوقاية من البرداء وخاصة حيثما تسود ذراري المتصورة النشيطة والمتصورة الوبالية ، ولكن المتصورة المنجلية تقاوم أحد هذين الدواءين أو كليهما في مواقع معينة من جميع مناطق التوطن ومن ضمنها أفريقيا . وقد لوحظ قصور هذه المركبات في المحافظة على مفعولها الناجع في البداية ، وذلك في خلال عامين من بدء استعمالها . ولابد من توقع مثل هذا القصور في أي مناطق تستعمل فيها هذه الأدوية أو تكون قد استعملت فيها على نطاق واسع . وغالبا ما تكون هناك مقاومة متصالبة بين البروغوانيل والبيريميتامين ، إلا أن هذا لا يحدث دائما . وفي مجال الوقاية من برداء المتصورة المنجلية ثبت أن زيادة الجرعة اليومية من البروغوانيل إلى ٢٠٠ مغ كانت مؤثرة في المناطق التي انتشرت فيها العدوى مع استعمال جرعة يومية من البروغوانيل مقدارها ١٠٠ مغ أو ٢٥ مغ من البيريميتامين كجرعة أسبوعية ويبدو أن كل أطوار الطفيلي التي تتأثر عادة بهذه الأدوية تصبح مقاومة لها ، مما ينتج عنه فقدان التأثيرات العلاجية والوقائية والمبيدة للأبواغ sporontocidal في وقت واحد[٢]

وليس من المرجح أن تكون لبعض الأدوية ذات الصلة بالبروغوانيل مثل الكلوربروغوانيل والدواء المستودع repository مديد المفعول ، وهو السيكلوغوانيل ، فعالية ضد ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للبروغوانيل . إلا أنه يمكن استثناء ثلاثي الميتوبريم لعدم ثبوت وجود مقاومة متصالبة أو مقاومة لهذا الدواء حتى الآن . ولقد تبين ميدانيا بالتجربة العملية في أشخاص غير منيعين أو ذوي مناعة جزئية أن مقاومة المتصورة المنجلية لهذه المجموعة من

(٢) ومع ذلك فقد بينت دراسة أجريت في وقت سابق بشأن استجابة ذرية من المتصورة المنجلية من ماليزيا ، أن مقاومة الأتاريف trophozoites للبرغوانيل لم تؤثر على حساسية الأطوار السابقة لأطوار الكريات الحمر لنفس هذه الأدوية .

الأدوية تنشأ على ما يبدو بسهولة . وتظهر هذه المقاومة بمجرد تعرض الطفيليات مرة واحدة لأحد هذه المركبات . ويمثل هذا دافعا لعدم التوصية بتوزيع هذه الأدوية على نطاق واسع لوحدها أو في ملح ممزوج بها .

ومن ناحية أخرى فإن مقاومة المتصورة النشيطة والمتصورة الوبالية للبروغوانيل والبيريميتامين لا تحدث كثيرا . وقد تم إنتاج ذرار مقاومة من هذين النوعين في المختبر . وقد وجدت متصورة نشيطة مقاومة للبروغوانيل في شبه جزيرة ماليزيا في عام ١٩٥٠ . كما ظهرت مقاومة المتصورة الوبالية للبروغوانيل في إقليم تايوان بالصين وجاوة بأندونيسيا . كذلك تبين أن المتصورة النشيطة غير حساسة للبيريميتامين في بؤرة في فنزويلا (ويحتمل أن تكون وافدة من كولومبيا) وفي كينيا وباكستان ، بينما ثبت مؤخرا أن لذرية من فيتنام منقولة للقرد الأصمع مقاومة عالية ، ومن الممكن أن تصيب هذه الذرية الإنسان في موطنها الأصلي . كما وجدت إصابة واحدة بالمتصورة الوبالية في كينيا لا تستجيب للبيريميتامين .

والتوزع الجغرافي للمتصورة المنجلية المقاومة للبروغوانيل والبيريميتامين واسع النطاق . وتوجد بؤر في كل مناطق التوطن وخاصة في الأماكن التي يوزع فيها الدواء على نطاق واسع . وعلى عكس المقاومة للكلوروكين التي نشأت في عدد محدود من الأماكن في جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية ثم انتشرت إلى الخارج ، والتي ظهرت مؤخرا فقط في أفريقيا على الرغم من استعمال الكلوروكين على نطاق واسع في أماكن عديدة ، فان مقاومة المتصورة المنجلية للبروغوانيل والبيريميتامين ظهرت عقب البدء في برامج توزيع محدودة أو واسعة النطاق في أفريقيا وغيرها بمدة قصيرة . ويبدو أن الذرية المقاومة أصبحت سائدة على الذراري الحساسة ، وينتظر (بعد زوال تأثير الدواء) أن تخف المقاومة تدريجا بعد أن تسترد الذراري الحساسة حيويتها من جديد .

السلفوناميدات والسلفونات

تعرف مقاومة المتصورة الدجاجية P.gallinaceum التي تصيب الطيور والمتصورة البرغية P.berghei التي تصيب القوارض للسلفوناميدات والسلفونات معرفة جيدة تجريبيا . ومع أن عدة تقارير منشورة أسندت هذه المقاومة إلى المتصورة المنجلية إلا أن الوضع الحالي لهذا النوع سيبقى غامضا حتى يتم التحقق منه في ذرية معزولة أو ملقحة تلقيحا ثانويا . وفي بعض الأحيان يبدو أن الإخفاق في علاج الإصابات (حتى ما كان منها ذا مقاومة عالية لمركبات ٤ – أمينوكينولين والكينين والبروغوانيل والبيريميتامين) يرجع إلى عوامل تتعلق بعملية الاستقلاب (الأيض) التي تؤثر على الدواء عند بعض الناس ، لا إلى وجود صفات مقاومة

مميزة في الطفيلي.

ومع ذلك لا يجب التغاضي عن دليل وجود المقاومة الحقيقية من جانب المتصورة المنجلية للسلفوناميدات والسلفونات ، نظرا لأن مفعول هذه الأدوية عن طريق تداخلها مع حمض بارا أمينو بنزويل اللازم لعمليات الاستقلاب في الطفيلي ، سبق أن تغلبت عليه أنواع أخرى عديدة من المتصورات. وقد دلت الملاحظات الميدانية على ظهور ذرار من المتصورات المنجلية مقاومة لتوليفة combination السلفادكسين والبيريميتامين في بعض مناطق جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية. كما أكدت تقارير أخرى من هذه المناطق أن استجابة المتصورة النشيطة لتوليفة السلفادكسين والبيريميتامين غير مُرضية بدرجة كبيرة إذا ما قورنت بإصابات المتصورة المنجلية ولذلك فمازال استخدام الكلوروكين يتبعه البريماكين ، هو العلاج الأمثل لبرداء المتصورة النشيطة.

منشأ وآلية مقاومة الأدوية

ترجع مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين وكذلك مقاومة كل الأنواع للبروغوانيل والبيريميتامين إلى عملية انتقاء للذراري المقاومة تحت تأثير الدواء ، وتبقى هذه الذراري على قيد الحياة باستخدام طرق استقلابية بديلة لتلك التي يعوقها دواء معين . وفيما يختص بالكلوروكين تتميز المقاومة بانخفاض في عدد مواضع الارتباط ذات القابلية العالية للدواء وبمجرد انتقاء الطفيليات المقاومة ، مع افتراض إفلاتها من المفعول المدمر لمناعة الثوي host ، فإنها تنتقل بواسطة البعوض المحلي لأشخاص آخرين في مناطق مجاورة ، أو ربما يحملها ثوي مهاجر إلى أماكن أخرى ، حيث يحتمل أن يوجد أو لا يوجد بعوض يقوم بنقلها . ويبدو أنه لا يوجد فرق في قابلية الأنافيل للمتصورة المنجلية المقاومة أو الحساسة للدواء . فعلى سبيل المثال وجد أن انفيل ستيفنسي في غرب آسيا والانفيل العربي (كان يعرف فيما قبل بانفيل جامبيا ب) في كانو بنيجيريا ، واللذين جمعا من مناطق بعيدة جدا عن بؤر مقاومة الكلوروكين المعروفة ، لها كفاءة عالية كناقلين لذرار عديدة المقاومة من جنوب شرق آسيا .

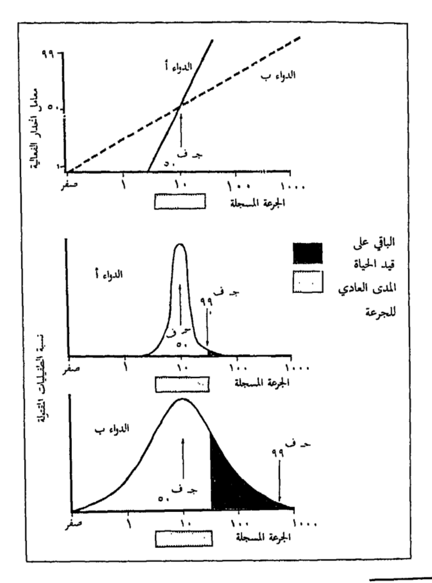
وتؤثر متغيرات كثيرة متعلقة بالثوي والناقل والعلاج على عملية انتقاء طفيليات البرداء المقاومة للدواء وبقائها على قيد الحياة وتكاثرها محليا أو في مناطق بعيدة . ومن شأن علاج أعداد كبيرة من الأشخاص المصابين واستمرار العلاج لمدة طويلة وتعرّض العديد من الطفيليات للدواء في جسم كل مريض أن يساعد على انتقاء الذراري المقاومة للدواء . ويعتمد تكاثر الذرية المقاومة على توافر ظروف وبائية مواتية . وفي هذا الصدد يعتبر الاستعمال الواسع النطاق لدواء اكتسبت ضده مناعة عاملا هاما في كبح منافسة الذراري المحلية الحساسة

للدواء . وأثناء النقل بواسطة البعوض يمكن أن يحدث اتحاد وراثي بين الأطوار الجنسية للطفيليات مرة أخرى وذلك في حالة ما إذا ما تناولت البعوضة ذريتين أو أكثر من العرسيات gametocytes التي توجد في نفس الوقت في شخص واحد أو تتغذى على أشخاص يحملون ذرار مختلفة ، وينتج عن هذا التهجين بين ذرار مختلفة تغير في درجة الحساسية للدواء . أما في حالة انعدام التهجين ، تصمد مقاومة ذرية المتصورة المنجلية للكلوروكين أمام عدة دورات بالبعوض دون أن تنخفض . وعلى العكس من ثبات مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين في البعوض والثوي البشري ، في حالة عدم وجود ضغط دوائي ، لاحتمال عدم نمو الذراري الحساسة ، فإن الذراري المقاومة للبيريميتامين تتراجع عند زوال الضغط الدوائي ، وتحل محلها الذراري الحساسة للبيريميتامين .

وقد ظهرت المقاومة للبروغوانيل والبيريميتامين عقب بدء استعمال هذه المركبات بمدة قصيرة ، في حين أن مقاومة الكلوروكين لم تظهر لسنين عديدة ، ومازالت غير موجودة بصفة عامة في أفريقيا وهي أكثر المناطق تعرضا للبرداء . ويبدو أن لهذا التناقض سببين يتمثل أولهما في أن الطفيليات المتحورة لها قدرة على التغلب ظاهريا على الكبح الناتج عن إعاقة البروغوانيل والبيريميتامين للإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات وذلك بدرجة أكبر من قدرتها على التغلب على الآثار المعقدة لمركبات ٤ – أمينوكينولين . وثانيهما أن هذه المجموعات الدوائية تختلف في العلاقة بين الجرعة والفعالية اختلافا بيّنا (الشكل ٣٠) . وفي الرسم البياني المبين أعلى الشكل تتمثل العلاقة بين الجرعة والمفعول بالنسبة للكلوروكين (الدواء أ) في خط شديد الميل ، بينما يكون الخط أقل ميلا في حالة البروغوانيل (الدواء ب) . وقد كان تعليق بيترز (١٩٦٩) على الكلوروكين كما يلي :

« بزيادة الجرعة زيادة بسيطة يتغير المفعول من حوالي ١٪ إلى ٩٩٪ ويسهل تصور أن جرعة في حدود الجرعة المتحملة يمكن أن تقتل معظم الطفيليات . وهكذا تتضاءل فرص الطفيلي المقاوم في التغلب على الجرعة المتحملة في مستوى حدها الأعلى . وعلى العكس من ذلك ففي حالة البروغوانيل على سبيل المثال تستوجب زيادة فعالية الدواء (وهي على أية حال موقفة لنمو المتصورات وليست قاتلة لها) من ١٪ إلى ٩٩٪ زيادة ضخمة في الجرعة ، ومن المستحيل ظاهريا زيادة الجرعة للحصول على فعالية تصل إلى ١٠٠٪.ومن السهل نسبيا على الطفيليات التي تصمد أمام جرعات أكبر من ج.ف ٩٩ ، أن تبقى على قيد الحياة

الشكل ٣٠ – منحنيات العلاقة بين الجرعة والاستجابة
لمجموعتين من المركبات المضادة للبرداء
الكلوروكين (الدواء أ) والبروغوانيل (الدواء ب)[1]



(١) المصدر : Peters. W. (1969) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 63: 25.

وبافتراض أن متوسط الجرعة المعطاة يمثل تقريبا ج.ف ٥٠ في كل حالة ، فإن هذا يتيح بوضوح فرصة للذراري المقاومة للبروغوانيل للبقاء على قيد الحياة بدرجة أكبر بكثير من فرصة الذراري المقاومة للكلوروكين حينما يتعلق الأمر بالبروغوانيل والكلوروكين على التوالي . أما بالنسبة لعامل الزمن فإنه من الواضح أن الذراري المقاومة للكلوروكين الموجودة فعلا تحتاج إلى وقت أطول من الذراري المقاومة للبروغوانيل حتى تظهر » .

وفي هذا السياق فإن انتقال كميات صغيرة من البيريميتامين عن طريق لبن الثدي من أمهات تحت العلاج إلى رضّع يواجهون اصابات ذات كثافة طفيلية عالية للمرة الأولى ، يعرض العديد من الطفيليات المطفرة لكميات من الدواء أقل من المستوى العلاجي ، ويمثل هذا ظروفا مثلى لانتقاء الذراري المقاومة . ومن شأن المستويات العالية للمناعة في الأثوياء المحتملين أن تخلق تمييزا ضد العدد القليل من الطفيليات التي تمثل الموجة الأولى المقاومة للكلوروكين . فمن بين العدد الأصلي الأكبر كثيرا الذي يقاوم البروغوانيل أو البيريميتامين ، تتغلب بعض الطفيليات على التأثير غير التام للمناعة المكتسبة . ويرجع إلى حد ما بطء انتقال المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين والتي يمكن أن تكون قد استقدمت بالفعل إلى أفريقيا ، إلى المستويات العالية لمناعة الثوي الأفريقي عنها في سكان جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية . وقد تم مؤخرا دحض الاعتقاد بأن ذراري المتصورة المنجلية المحلية في أفريقيا وغرب آسيا (وهي مناطق توجد بها ذرار من المتصورة المنجلية شديدة الحساسية للكينين منذ أمد بعيد) غير قادرة على إنتاج ذرار مقاومة للكلوروكين ، وذلك بعد أن أمكن عمليا تطوير هذه المقاومة في ذرية من جامبيا .

التعـرف عـلى المقـاومـة

تأتي التقارير التي تتحدث عن اخفاق مقرر علاجي ما في إحداث مفعوله المتوقع على خمج البرداء من مستشفى أو عيادة ، وتكون محلا للشك نتيجة للزيادة غير العادية في عدد الحالات أثناء العلاج الظني . وربما يكتشف ذلك من خلال الاختبار المقصود للأدوية . كما يلاحظ ذلك أيضا في حالات البرداء الوافدة من منطقة في العالم تتفشى فيها ظاهرة المقاومة للدواء . ومن المهم الحصول على معلومات أساسية عن درجة حساسية الطفيلي لمضادات البرداء ، وذلك في الأماكن التي يشتبه في وجود مقاومة للدواء فيها ، وأيضا فى الأماكن التي تبدو فيها الاستجابة للأدوية طبيعية .

وهناك عدة طرائق يمكن اجراؤها ميدانيا أو في العيادة . ويعتمد اختيار الطريقة الملائمة على مستوى المناعة عند الأفراد الذين يتم فحصهم ، وحالتهم السريرية والمدة التي يمكن متابعتهم طبيا خلالها ، واحتمالات إصابتهم بالمرض مرة ثانية أثناء فترة الملاحظة . وقد وضعت عدة طرائق للكشف عن مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين ، ويمكن اجراؤها في حالة الأدوية الأخرى المبيدة للمتقسمات schizontocides ، وهي تشمل ما يلي (انظر الشكل ٢٧ والملحق ٥) :

(١) الاختبار الميداني المعيارى : ويتمثل في إعطاء ٢٥ مغ/كغ من قاعدة الكلوروكين لمدة ثلاثة أيام (١٠ مغ/كغ في اليومين الأول والثاني ثم ٥ مغ/كغ في اليوم الثالث) مع مدة ملاحظة تبلغ ٧ أيام («اختبار الأيام السبعة»).

(٢) نفس الاختبار الأول مع استمرار الملاحظة ٢٨ يوما («الاختبار الممتد»). ويفضل هذا الاختبار على الاختبار الأول فقط في حالة عدم تعرض المريض لعدوى جديدة في خلال ٢٨ يوما .

(٣) اختبار الجرعة الواحدة (« الاختبار البديل ») ويتمثل في إعطاء ١٠ مغ/كغ من قاعدة الكلوروكين . ويطبق هذا الاختبار فى الظروف التالية :

(أ) حينما يتعذر إعطاء علاج لمدة ثلاثة أيام لأي سبب .

(ب) فى المناطق الموبوءة بدرجة عالية حيث اصطلح على اعتبار هذه الجرعة علاجا معياريا وذلك نتيجة للمناعة المرتفعة بين السكان .

(ج) بوصفه طريقة أولية للتحري قبل تطبيق علاج الأيام الثلاثة المعياري .

ويفضل تعاطي الكلوروكين بالفم وليس بالحقن بالرغم من احتمال حدوث قياء بعد الجرعة الأولى ، وخاصة إذا أخذ الدواء والمعدة فارغة ، وذلك للأمان وسهولة الاستعمال وتماثل النتائج على نحو ما توفره هذه الطريقة . ويقيّم الاختبار بفحص طبقة ثميكة من الدم ، حيث أن هبوط الحمى لا يعتبر مقياسا يعوّل عليه في تقييم مفعول الدواء ضد الطفيلي .

ولا يمكن التمييز بين المعاودات وتكرر الإصابة ، لأنه لا يمكن دائما استبعاد انتقال المرض في الظروف الميدانية . وعلى ذلك تعتمد المقاومة بدرجة RII و RIII على استجابة طفيليات الدم parasitaemia اللاجنسية في خلال الأسبوع الأول من العلاج. وفي حالة استبعاد احتمال العدوى الجديدة فقط ، يمكن أن تعطي مراقبة المرضى لمدة ثلاثة أسابيع إضافية («الاختبار الممتد»)دليلا قاطعا بدرجة أكبر على معاودة وجود الطفيليات بالدم مما يسمح للمراقب بالتمييز بين الحساسية (S) والمقاومة من الدرجة الأولى RI .

ولأسباب واضحة يجب استبعاد الحالات الحرجة الخطيرة المتأخرة من الاختبار ، وإعطاؤها علاجا بديلا كالكينين . كما يجب أيضا استبعاد الأشخاص ذوي الإصابات المزدوجة وخاصة المتصورة الوبالية التي يمكن أن تستمر لمدة سبعة أيام رغم حساسيتها للدواء . ويفضل ضم أشخاص ذوي تعداد طفيلي مرتفع ، أي الأطفال الصغار في مناطق التوطن الشديد . ويجب تعيين إفراغ الكلوروكين في البول كلما أمكن (انظر الملحق ٤) .

تفسير الاختبارات الميدانية

(١) يعتبر المرض إما حساسا (S) أو مقاوما بدرجة RI إذا لم تكن هناك طفيليات لاجنسية في اليوم السادس مع اختفائها تماما في اليوم السابع . وإذا استبعد حدوث عدوى جديدة لمدة ثمانية وعشرين يوما يعتبر عدم ظهور الطفيليات مرة واحدة حتى اليوم الثامن والعشرين دليلا على الحساسية (S) وذلك عند استخدام الاختبار الممتد .

(٢) وتعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RI إذا ما اختفت لمدة يومين متتاليين على الأقل ثم عادت وظهرت في اليوم السابع وذلك باستخدام (اختبار الأيام السبعة) . وإذا استبعد حدوث عدوى جديدة لمدة ثمانية وعشرين يوما ، مع استخدام الاختبار الممتد ، دلّت معاودة الطفيلي اللاجنسي في خلال ثمانية وعشرين يوما استجابة بدرجة RI.

(٣) عند عدم التخلص الكامل من طفيليات الدم اللاجنسية مع انخفاضها إلى ٢٥٪ أو أقل من مستواها الأصلي قبل الاختبار وذلك خلال الثماني والأربعين ساعة الأولى من العلاج ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RII.

(٤) وإذا كانت نسبة الانخفاض في طفيليات الدم أقل من ٧٥٪ خلال الثماني والأربعين ساعة الأولى أو استمرت على نفس المستوى أو استمرت في الزيادة ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RIII للجرعة المعيارية من الدواء .

الاختبارات التي تجرى في المستشفيات والمراكز المرجعية

يتم تقييم المقاومة ضد الدواء المبيد للمتقسمات بالنسبة لبرداء المتصورة المنجلية ، ليس فقط عن طريق التجارب الميدانية ولكن أيضا عن طريق الاختبارات السريرية لاستجابة المرضى المُعَالَجين من إصابات حادة في مستشفيات أو مراكز مرجعية متخصصة ، حيث تتاح الفرصة للمراقبة الممتدة في ظروف لا تسمح بحدوث عدوى جديدة . ومن المحتمل أن تتيح الدرجات العالية من الطفيلمية المعتادة في الإصابات الحادة اختباراً أفضل للحساسية أو المقاومة من الدرجات الأقل ، الشائعة بين حَملة الطفيليات بدون أعراض . وقد تم تكييف

المتصورة المنجلية مع القرد الأصمع ، ويوفر هذا طريقة حيوية بديلة قيّمة لدراسة حساسية طفيليات برداء الانسان للدواء .

ومن الضروري ، للربط بين المشاهدات الميدانية الهامة والتحديد المفصل لذراري برداء الانسان في مراكز البحوث ، إيجاد وسيلة للتعاون الوثيق بين هذين المصدرين من مصادر المعلومات .

اختبار في الزجاج لتقدير المفعول المبيد لمتقسمات المتصورة المنجلية في الدم

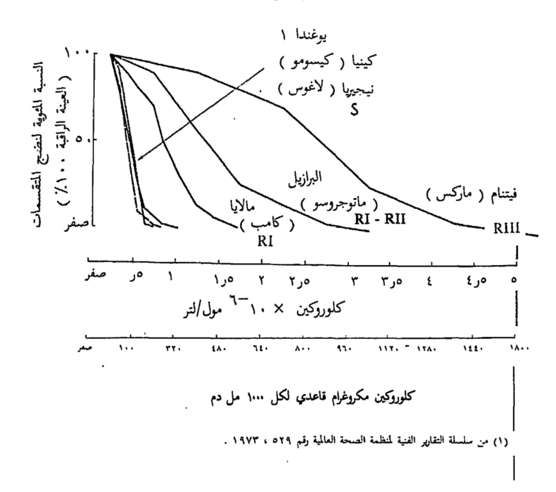
أظهرت المشكلات الملازمة لإجراء الاختبارات الميدانية وفي المستشفيات ضرورة تطوير اختبار في الزجاج in vitro يمكن استخدامه لدراسة استجابة المتصورة المنجلية لمختلف الأدوية المبيدة للمتقسمات . ومن شأن التجارب التي تجرى في الزجاج على عينات من دم المرضى أن تقلل إلى أدنى حد التباين في الاستجابة الظاهرية للأدوية الناتج عن المناعة ، وكذلك الصعوبات العملية في معالجة المرضى الذين لا يمكن متابعتهم بسهولة .

ومركبات ٤ – أمينوكينولين مثل الكلوروكين والأمودياكين وكذلك كابحات الإنظيم المختزل لثنائي هدروفولات ، مثل البيريميتامين والسيكلوغوانيل ، تكبح نضج الطفيليات في الزجاج in vitro . ويمكن تقييم مدى هذا الكبح بمقارنة درجة النضج في عينات راقبة control samples من الدم ، بدرجة النضج في عينات تحتوي على الدواء . وتمثل النسبة المئوية للأشكال الحلقية التي تتحول إلى متقسمات في شكلها الطبيعي محتوية على أكثر من نواتين ، نقطة القياس المفيدة في التقييم الكمي للنضج (انظر الملحق ٦) .

وقد استخدم هذا الاختبار ميدانيا على نطاق واسع في السنوات الأخيرة وثبتت جدواه في تعيين أنماط استجابة المتصورة المنجلية للكلوروكين وغيره من الأدوية . وفي الآونة الأخيرة جرت مواءمته في شكل اختبار دقيق (انظر الملحق ٦) ، لأن جمع عينات الدم من الشعيرات الدموية بدلا من الأوردة يلقى قبولا بدرجة أكبر بين سكان كثير من المناطق الموبوءة .

وأظهرت النتائج المبدئية لهذا الاختبار وجود علاقة جيدة مع نتائج الاختبار في الجسم الحي in vivo وخاصة فيما يتعلق بالحساسية ونوعي المقاومة RI و RIII (الشكل ٣١) . ومع هذا يستلزم الأمر اجراء مزيد من الاختبارات الميدانية جنبا إلى جنب مع الاختبارات التي تجرى في الزجاج وفي الجسم الحي للتأكد من مدى اعتبار الاختبار في الزجاج مؤشرا يعتمد عليه لمستوى الاستجابة للدواء في منطقة ما .

الشكل ٣١ ـ حساسية المتصورة المنجلية للكلوروكين في الزجاج in vitro وفي الجسم الحي in vivo(١)



(١) من سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ .

الفصل السادس
الاستعمال السريري للأدوية المضادة للبرداء

بالرغم من إدخال مسحوق الكينا ، وهو العلاج النوعي الأول للبرداء ، إلى المجال الطبي في مطلع القرن السابع عشر إلا أن استعماله كان دائما عشوائيا وغير مرض . وأسباب ذلك متعددة كما بين راسل (١٩٥٥) . ويكمن بعض هذه الأسباب في الخلط بين النباتات المختلفة والكينا ، وغش قشور الجيزويت الأصلية ، وعدم كفاية الجرعات ، وعدم التشخيص الدقيق لحالات البرداء .

ولكن حتى في منتصف القرن التاسع عشر عندما أصبح الكينين متوافرا بكثرة ، لم تكن نتائج العلاج مُرضية دائما وذلك لأسباب أخرى . ويتمثل بعض هذه الأسباب في اختلاف الاستجابة للمراحل المتتالية لنمو متصورات plasmodia الانسان ، ووجود أربعة أنواع مختلفة منها ، ووجود ذرار جغرافية متنوعة بالنسبة لكل نوع ، ونتائج العلاج غير المتوقعة التي تعتمد على درجة مناعة الأفراد والجماعات الكبيرة ، وكذلك عدم فهم ظاهرة النكسات .

وقد أتى القرن العشرون بسلسلة من مضادات البرداء الإصطناعية ذات الأهمية الملحوظة ، كما جاء بتفسير للغموض الذي أحاط بنمو المتصورات البشرية خارج الكريات الحمر ، وكشف عن الجوانب الخفية والمعقدة للاستجابة المناعية . ولكن النظرة العلاجية للمعالجة الكيميائية للبرداء شابتها بعض الصعاب مرة أخرى نتيجة لظهور وانتشار درجات متنوعة من المقاومة في المتصورات البشرية لمعظم المركبات الاصطناعية . وبالإضافة إلى ذلك فكلما استحدثت مضادات للبرداء أكثر فعالية وانتشر استعمالها أبلغ عن آثار ضارة مختلفة للعلاج أو للوقاية المديدة . وكانت هذه البلاغات غير مؤكدة أحيانا .

ولكن يبدو في الوقت الحاضر أن هناك أخطاء علاجية كثيرة في علاج البرداء مردها إلى التشخيص المتأخر أو عدم تشخيص المرض ، وخاصة في كثير من البلدان المتقدمة التي لا تعرف المهن الطبية فيها المظاهر المتغيرة لهذا النوع أو غيره من الأمراض المدارية. وعلى ذلك فإن تقديم وصف موجز للأعراض والتنوع في المسار السريري للبرداء لا يعتبر في غير محله.

المســـار الســـريري للبـــرداء

بعد انقضاء فترة حضانة تتراوح بين ٧ و ٣٧ يوما في معظم حالات البرداء المنقولة طبيعيا (يمكن أن تمتد فترة الحضانة في بعض ذراري المتصورة النشيطة أشهراً عديدة) تظهر العلامات التحذيرية الأولى بشكل مفاجىء إلى حد ما ، وتشمل الصداع ، والوعكة ، وفقد الشهية ، والغثيان ، وآلام العضلات ، والتعب ، والدوار dizziness . ولكن يجب التأكيد على أنه في كثير من الأحيان تظهر أعراض سريرية للخمج في خلال سنة ، وذلك فيمن تعاطوا أدوية وقائية أثناء إقامتهم في منطقة بردائية أو تعاطوها لبعض الوقت بعد عودتهم إلى منطقة معتدلة المناخ . وينطبق هذا بشكل خاص على أخماج المتصورة النشيطة والبيضوية والوبالية . وليس من المعتاد في هذه الظروف ملاحظة أخماج المتصورة المنجلية بعد مضي أكثر من ثلاثة أشهر على العودة إلى بلد غير موبوء بالبرداء .

وتبدأ نوبة البرداء في صورتها النموذجية بشعور بالبرد مصحوب بقشعريرة وشحوب وزراق ويحتمل حدوث نوبة اختلاجية في الأطفال . ويمكن أن تؤدي أعراض أخرى تشمل السعال الجاف والألم البطني والقياء إلى تضليل الطبيب وتشخيص المرض كأنفلونزا أو حالة معدية معوية . كما يمكن الاشتباه خطأً في وجود مضاعفات جراحية متنوعة في حالات البرداء الناتجة عن نقل الدم من متبرع مريض . وتستمر الحمى لعدة أيام قبل أن تأخذ شكلا دوريا . وتتكون النوبة النموذجية من مرحلة برد ، ومرحلة حمى ، ومرحلة تعرّق على التوالي ، ويحدث هذا كل ٤٨ ساعة في حالة برداء المتصورتين النشيطة والبيضوية ، وكل ٧٢ ساعة في حالة برداء الربع quartan malaria .

وليست هذه الأعراض التقليدية هي الشائعة . فمن ناحية ، تصحب الخمج في الأشخاص الذين سبق أن أصيبوا بالمرض أعراض معدلة ، وغالبا ما تكون أقل حدة نسبيا . ومن ناحية أخرى ، تزداد نسبة حدوث تغيرات في المسار السريري للمرض في الأشخاص غير المنيعين ، وفي حالات خمج المتصورة المنجلية تكون هذه التغيرات خطيرة ومضللة وتؤدي إلى الوفاة . وكثيرا ما تكون الحمى غير المنتظمة مع الأعراض التحذيرية المعتادة هي الصورة المرضية الوحيدة لبرداء المتصورة المنجلية . وتحدث نتيجة لسرعة تكاثر طفيلي هذا النوع وميله لغزو الأعضاء الداخلية ، مضاعفات خطيرة يمكن أن تظهر بشكل مفاجىء ومثير . ويدل النعاس drousiness ، والسبات coma ، والهذيان ، والإسهال المدمم وفقر الدم الانحلالي الحاد ، ووذمة الرئة ، وفرط الحرارة ومتلازمة الصدمة ، والقصور الكلوي ، على

إصابة أعضاء مختلفة . ويتحتم التوصل إلى التشخيص السريع والعلاج المناسب الفوري في كل حالة من حالات برداء المتصورة المنجلية وخاصة في الأشخاص غير المنيعين .

وفي الأطفال يماثل خمج البرداء أمراضا عديدة وحالات جراحية غامضة .

وتوجد تفاصيل التشخيص السريري التفريقي differential للبرداء في الكتب الدراسية النموذجية . ويجب التأكيد مرة أخرى على أن التشخيص المبكر والدقيق للبرداء في أي شخص يعاني من حمى ذات أصل غامض يعتبر ذا أهمية بالغة في الوقت الحاضر ، نظرا للازدياد الكبير في فرص العدوى نتيجة لكثرة السفر إلى مناطق مدارية موبوءة ، حتى وإن اقتصر ذلك على مجرد البقاء لمدد قصيرة في المطار . ولذلك يجب الحصول على معلومات صحيحة عن أسفار كل المرضى وتاريخهم الطبي كإجراء روتيني . ويمكن أن تدل المعلومات التي يقدمونها عن البلدان التي زاروها ، على احتمال وجود مقاومة للدواء في بعض الإصابات .

وبالرغم من أن وجود المتصورات plasmodia في الدم يؤكد تشخيص المرض ، إلا أن أي تقرير سلبي وحيد لا يستبعد احتمال حدوث البرداء . ويجب أخذ طبقات دم سميكة متعددة في الحالات المشتبه فيها وفحصها بمعرفة تقني كفء . والتحديد الصحيح لنوع طفيلي البرداء يتيح قدراً كبيراً من التوجيه في علاج المريض .

وإذا كان الفحص السريع للدم غير ممكن وتشخيص البرداء غير مستبعد فلا يجب أبداً تأخير العلاج الملائم . فلابد من أخذ عينات من الدم على أن يبدأ العلاج دون انتظار لنتيجة الفحص .

وفي حالة برداء المتصورة المنجلية المؤكدة يجب اختبار اختفاء الطفيليات بعد العلاج بواسطة سلسلة من فحوص الدم (مع تقدير كثافة الطفيلي إذا أمكن ، بحساب تعداد الطفيلي) تجرى مراراً وتكراراً ، وإن أمكن يوميا ، لرصد نتائج العلاج . كما يجب إجراء فحوص للدم مرة أسبوعيا لمدة ٤ أسابيع بعد العلاج من أجل الكشف عن احتمال معاودة الإصابة . ويدل ظهور الطفيلي في الدم مرة أخرى لدى مريض في منطقة غير موبوءة بالبرداء إما على عدم كفاية جرعات الدواء أو مقاومة ذرية الطفيلي لدواء معين .

وقد حدثت عدة وفيات ، وطالت مدة المرض على نحو غير ملائم بسبب التباطؤ في التشخيص والإهمال في توفير العلاج السريع . وإذا تذكرنا أن متقسمة schizont واحدة من المتصورة المنجلية داخل الكريات الحمر تنتج في المتوسط ما بين ثماني أقاسيم merozoites وأربع وعشرين أقسومة ، وأن تكاثر الطفيليات يتكرر في كل دورة نمو داخل الكريات الحمر

مدتها ٤٨ ساعة ، فهمنا السبب في أنه حتى الخمج الأوّلي البسيط يمكن أن يلحق أبلغ الضرر بالمريض . ويمكن أن تصل نسبة الكريات الحمر المصابة بالطفيلي بسرعة إلى ٥٪ و١٠٪ وحتى ٢٠٪ ، كما يلاحظ في طبقة الدم . ولكن هذا لا يعطي دليلاً كاملاً على تركيز الطفيليات في الأعضاء الداخلية . ويبدو أنه عندما يصل تعداد الطفيلي في الدم المحيطي إلى ١٠٪ من الكريات الحمر يصل معدل الوفاة في الأشخاص غير المنيعين إلى أكثر من ٥٠٪ بالرغم من العلاج ، وذلك بسبب احتمال وصول الخمج إلى الجهاز العصبي المركزي .

علاج البرداء الحادة[١]

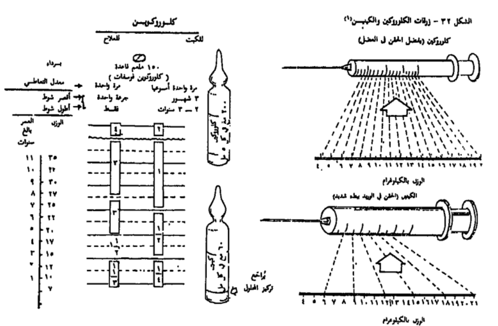
يتمثل الهدف الرئيسي لعلاج البرداء الحادة في القضاء على أشكال الطفيلي الموجودة داخل الكريات الحمر في الدورة الدموية والأعضاء الداخلية حيث تسبب الأعراض المرضية . ولكن توجد مهمة أخرى لا تقل أهمية عن ذلك وهي الحفاظ على الوظائف الفيزيولوجية للمريض وذلك بالتصدي لآثار المرض بطرق متنوعة . وتنطوي اليقظة للتطورات السريرية وتقييم الحالة الفردية لكل مريض على أهمية بالغة . ولا مغالاة في التأكيد على أهمية التمريض السليم . وأكثر الأدوية العلاجية فائدة هي المبيدات الفعالة للمتقسمات مثل الكينين ومركبات ٤ – أمينوكينولين . وفى حالة المقاومة للمركبات الأخيرة تستعمل بعض المركبات الأحدث . والعلاج الأوّلي للبرداء الحادة لا يختلف باختلاف نوع الطفيلي ، باستثناء بعض الظروف المعينة مثل الخمج الحاد بالمتصورة المنجلية في الأطفال أو الأفراد غير المنيعين . ويقتصر الاختلاف على علاج المتابعة في حالات البرداء الناكسة relapsing malaria .

ومن الممكن أن تختلف حساسية ذراري طفيليات البرداء الوافدة من مناطق جغرافية مختلفة وذلك بدون إبداء ظاهرة المقاومة الحقيقية . وبالتالي يجب ألا يكون النظام العلاجي شديد الصرامة . فإلى جانب التباين المحتمل في جرعات الدواء تبعا لوزن المريض ، يجب أن يسترشد الممارس العام أثناء الممارسة السريرية بأعراض المرض ونتائج فحص الدم للكشف عن الطفيليات ، وكذلك المعلومات الأخرى عن الدم . وعندما تشتد وخامة أعراض البرداء الحادة يتحتم البدء في العلاج النوعي والعام كما هو مبين في القسم التالي .

(١) في حالة علاج البرداء بواسطة عاملين مساعدين لابد من وضع جداول لجرعات الأدوية الرئيسية . ويمكن الاستفادة من الإرشادات الواردة في الشكل ٣٢ .

ويجب التأكيد على القيمة الانتقائية لبعض مضادات البرداء المستعملة في علاج الاصابة الحادة بأي من الأنواع الأربعة للمتصورات البشرية ، حيث أن هناك بعض الخلط في هذا الصدد .

وبالرغم من حلول مضادات البرداء الاصطناعية الحديثة محل الكينين إلا أنه مازال دواء قويا يعوّل عليه . ويمكن إعطاء ثنائي هدروكلوريد أو سلفات الكينين على شكل محلول أو محافظ (كبسولات) أو أقراص . ولا تمتص بعض الأقراص المكسوة بالسكر بشكل تام إذا تصلبت القشرة السكرية نتيجة للتخزين لمدة طويلة . ويتحمل الأطفال الكينين بدرجة جيدة ، ويتعين تقدير جرعاتهم نسبيا عند الحد الأعلى لنطاق الجرعة . ولكن لكي يحدث الأثر العلاجي التام للكينين يجب الاستمرار في العلاج لمدة أسبوع أو عشرة أيام على الأقل ولهذا يفضل عادة استعمال مركبات ٤ – أمينوكينولين . ويعتبر الكلوروكين بصفة عامة أكثر الأدوية العلاجية فعالية . وقد تأكدت قيمته وندرة آثاره الضارة طوال ثلاثين عاما من الاستعمال في جميع أنحاء العالم . ويتوافر هذا الدواء على شكل ثنائي الفُسفات أو السلفات وبعدد كبير من الأسماء التجارية ، وفي شكل أقراص يتراوح محتواها من القاعدة بين ١٠٠ و٣٠٠ مغ ، أو محلول ٤ ــ ٥٪ للحقن زرقا . ويشبه الامودياكين والاموبيروكين الكلوروكين



الشكل ٣٢ – زرقات الكلوروكين والكينين(١)

(١) نقلا عن المصدر التالي بتصرف من مطابع جامعة اكسفورد King, M et al (1978) Primary child care, Oxford, Oxford University Press, pp. 313, 319.

في مفعولهما المضاد للمتصورات anti plasmodial . وهناك بعض البينات على أن للدواءين فعالية أكبر قليلا ضد ذراري المتصورة المنجلية التي تظهر حساسية متناقصة للكلوروكين .

وتعتبر فعالية البرماكين والبيريميتامين والبروغوانيل (أو مشتقاتها) بوصفها أدوية مبيدة للمتقسمات غير كافية لعلاج البرداء الحادة . ومن ناحية أخرى استعملت توليفات متنوعة من الكينين مع الكلوروكين أو البيريميتامين أو السلفونات أو السلفوناميدات في حالات كانت استجابة المريض فيها للكلوروكين وحده بطيئة . ويوجد المزيد من المعلومات عن علاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين في **الصفحات** ١٧٣ ــ ١٧٥ .

ويبين الجدول ٧ العلاج بالفم الذي ينصح به بصورة عامة في حالات البرداء المتوسطة الشدة في البالغين متوسطي الوزن .

وفي الأماكن غير الموبوءة يمكن تأكيد عدم حدوث معاودات لبرداء المتصورة المنجلية بعلاج للمتابعة يتمثل في ٣٠٠ مغ من الكلوروكين أو الامودياكين ويؤخذ مرة واحدة كل أسبوع لمدة شهر .

وقد استبعد الميباكرين من الجدول ٧ لأنه ، وقد تقادم ، يمكن أن يسبب آثاراً ضارة متنوعة . ومع ذلك فإذا لم تتوافر أدوية أخرى ووجد مخزون من الميباكرين فإنه يستعمل بجرعة مقدارها ٢٠٠ مغ كل ٦ ساعات في اليوم الأول تتبعها جرعة قدرها ٣٠٠ مغ يوميا خلال الأيام الستة التالية بحيث تصل الجرعة الكلية إلى ٢٦٠٠ مغ .

ويوضح الجدول أيضا أهمية جرعة التحميل في اليوم الأول من العلاج لتحقيق تركيز عال من الدواء في المصوّرة (البلازما) بأسرع ما يمكن . ويعتبر هذا أقل أهمية بالنسبة للكينين الذي يتوافر بيولوجيا بمعدل أسرع ولكنه أيضا يفرغ بسرعة خارج الجسم .

ومعظم هذه الأدوية ، وهي عادة في شكل أقراص ، شديدة المرارة ، ويجد بعض المرضى وخاصة الأطفال صعوبة في بلعها . ويمكن معاونتهم على ذلك بإعطائهم قدرا كبيرا من اللبن أو عصير الفاكهة . وبدلا من ذلك يمكن سحق الأقراص وخلطها بالعسل أو المربى . ولابد من التأكّد من أن المريض يبلع الأقراص ولا يتقيأ بعد بلعها .

ويمكن الحصول على مفعول جيد باستعمال الأدوية المضادة للبرداء عن طريق الشرج . وتستخدم هذه الطريقة في عدة بلدان لعلاج الأطفال بوجه خاص . وتصل جرعة مركبات ٤ – أمينوكينولين في اللبوس الشرجي إلى ضعف الجرعة المستعملة في العلاج بالفم .

الجدول ٧ – علاج نوبة برداء بسيطة في شخص بالغ متوسط الوزن (٦٠ كغ)

	كلوروكين (قاعدة)[1]	أموديا كين (قاعدة)	كينين[2]
اليوم الأول	٦٠٠ مغ	٦٠٠ مغ	
ويليه بعد ٦ ساعات	٣٠٠ مغ	٢٠٠ مغ	١٨٠٠ مغ (١٩٥٠ مغ) بجرعات مقسمة
اليوم الثاني	٣٠٠ مغ	٤٠٠ مغ	١٨٠٠ مغ (١٩٥٠ مغ) بجرعات مقسمة
اليوم الثالث	٣٠٠ مغ	٤٠٠ مغ	١٨٠٠ مغ (١٩٥٠ مغ) بجرعات مقسمة
اليوم الرابع	٣٠٠ مغ (عند اللزوم)	٤٠٠ مغ (عند اللزوم)	-
من اليوم الخامس إلى السابع	٣٠٠ مغ (عند اللزوم)	٤٠٠ مغ (عند اللزوم)	١٨٠٠ مغ (١٩٥٠ مغ) بجرعات مقسمة
الجرعة الكلية	١٥٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين (أكثر إذا لزم الأمر)	١٦٠٠ مغ من قاعدة الأموديا كين (أكثر إذا لزم الأمر)	١٢٦٠٠مغ إلى ١٣٨٣٠مغ على مدى ٧ — ١٠ أيام

(١) جرعة الأموديا كين المبينة في هذا العمود محسوبة على أساس المحتوى الأصلي لقاعدة الأموديا كين ، وهو ٢٠٠ مغ ، في المستحضرات المسجلة الأولى لهذا الدواء . ويبدو أن هناك الآن نوعا جديدا من الأقراص يحتوي على ١٥٠ مغ من قاعدة الأموديا كين ، وفي هذه الحالة يكون نظام العلاج بالأموديا كين مشابها لنظام الكلوروكين .

(٢) معظم المستحضرات الجديدة لأملاح الكينين تحتوي على ٣٠٠ مغ في القرص . ولذلك فإن الجرعة الكلية المطلوبة للعلاج يتم الحصول عليها بتعاطي ٦ أقراص يوميا لمدة ٧ أيام . وتقابل الجرعة المبينة بين القوسين محتوى الكينين في الأقراص المحضرة باستخدام ١٠ قمحات أو ٦٥٠ مغ لكل قرص .

علاج المرض المعاود والناكس

يهدف العلاج الجذري إلى القضاء التام على اصابة البرداء بحيث لا تحدث معاودات أو نكسات بعد استكمال العلاج . وفي حالة اصابة المتصورة المنجلية يؤدي مقرر علاجي صحيح باستعمال دواء مبيد للمتقسمات في الدم استعمالا فعالا إلى اختفاء تام ودائم لأشكال الطفيلي اللاجنسية ، نظرا لأنه لا توجد مرحلة كامنة خارج الكريات الحمر بالنسبة لهذا النوع .

ولا يمكن للأدوية المبيدة للمتقسمات القضاء على الأشكال الجنسية للمتصورة المنجلية (عرسّيات gametocytes أنثوية وذكرية) .

أما في حالة اصابات المتصورة النشيطة والبيضوية والوبالية فإن العلاج المبيد للمتقسمات يقضي عادة على الأتاريف trophozoites والعرسّيات gametocytes. ولكن تحدث نكسات آجلة لاصابات المتصورة النشيطة والبيضوية في غالبية المرضى. ويرجع ذلك إلى وجود أشكال كامنة خارج الكريات الحمر في الكبد.

ويرتبط معنى المصطلحين « معاودة » و « ناكسة » بمصدر النشاط المتجدد للطفيلي حتى أنه ليس من السهل التفرقة السريرية clinical القاطعة بينهما عمليا . ويرجع ظهور الأعراض والطفيلي في الدم مرة أخرى إلى أسباب مختلفة . فأولا يحتمل إخفاق العلاج في القضاء على كل طفيليات البرداء لعدم كفاية الجرعات من الدواء المناسب ، أو نتيجة لخطأ الشخص المسؤول عن العلاج ، أو عدم التزام المريض بالمقرر العلاجي الموصوف ، أو نتيجة لفقد جزء من الدواء الذي تم تناوله بقياء المريض .

وثانيا : يحتمل أن تكون الجرعة مناسبة ولكنها غير كافية بالنسبة لمريض بدين ، وبشكل خاص مع الطفيلمية parasitaemia الكثيفة إلى حد ما ، سواء كان الطفيلي المسبب للإصابة هو المتصورة المنجلية أو أي نوع آخر .

وأخيرا ففيما يتعلق بالمتصورة المنجلية على وجه الخصوص يحتمل أن تكون الجرعة العادية من دواء فعال غير كافية نتيجة لإبداء الذرية المعنية مقاومة نوعية للدواء أو لمجموعة الأدوية المستعملة في العلاج . وفي هذه الحالة ينبغي استعمال أدوية بديلة تكون الذرية المعنية حساسة لها . أما تفاصيل هذه الطريقة فهي مبينة في **الصفحات ١٧٣ ـــ ١٧٥** .

ومع ذلك يمكن الوقاية من الأخماج المعاودة للمتصورة المنجلية أو الأنواع الأخرى من الطفيليات التي لا تبدي مقاومة حقيقية للكينين أو لمركبات ٤ – أمينوكينولين بالجرعات المناسبة للنوبة الحادة ، وذلك عن طريق علاج متابعة بجرعات كابتة من أي مبيد قوي **للمتقسمات** schizontocide . ويعتبر المقرر العلاجي المتمثل في اعطاء الكلوروكين أو الأمودياكين (٣٠٠ مغ من القاعدة مرة واحدة أسبوعيا) لمدة ٤ ـــ ٨ أسابيع مناسبا في معظم الأحوال . ومع ذلك يحتمل أن يكون لمقرر علاجي كبتي جديد قصير الأجل تستعمل فيه توليفة من أحد السلفوناميدات مع دواء مضاد للفولات ، فائدة في المناطق التي توجد بها مقاومة لمركبات ٤ –.أمينوكينولين .

وعندما يحقق البرنامج المحلي لاستئصال البرداء (الملاريا) **إيقاف العدوى** أو يوشك على ذلك ، يفضل منع دخول المرض مرة أخرى بالقضاء بأسرع ما يمكن على عرسيّات المتصورات المنجلية التي لا تتأثر بالأدوية المبيدة للمتقسمات مثل مركبات ٤ – أمينوكينولين أو الكينين . ولهذا الغرض بشكل خاص تكفي جرعة واحدة تبلغ ٤٥ مغ من البريماكين لإبادة عرسيّات المتصورات المنجلية الموجودة في الدم . وكبديل لهذا يمكن إعطاء جرعتين مقدار كل منهما ٢٥ مغ من البيريميتامين يفصل بينهما أسبوع للحصول على المفعول المبيد للأبواغ ، ومنع الانتقال بواسطة البعوض ، شريطة أن تكون ذرية الطفيلي غير مقاومة للدواء .

وفي الحالات الحقيقية للمرض الناكس التي تسببها المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية ، تبدي نسبة من هذه الحالات معاودة للأعراض وطفيليات الدم بعد فترات فاصلة مختلفة تبلغ أسابيع أو أشهرا بعد شفاء ظاهري من النوبة الحادة باستعمال الأدوية المبيدة للمتقسمات . ويحتاج الشفاء الجذري في هذه الحالة إلى مقرر علاجي باستعمال أحد مركبات ٨ – أمينوكينولين المستعملة بشكل عام وأشهرها البريماكين وهو أكثر أدوية هذه المجموعة فعالية وأقلها سمية . وعادة يشتمل المقرر العلاجي الموصوف على ١٥ مغ من البريماكين يوميا لمدة ١٤ يوما . وتدل التقارير الخاصة بعدد كبير من المرضى الذين تم علاجهم بالمقرر المذكور ، حتى في المناطق التي ينتشر فيها عوز إنظيم نازعة هدروجين ٦ – فسفات الغلوكوز G6PD على أن هذا المقرر يتحمله المرضى عموما بدرجة جيدة . كما أن انحلال الدم ، إذا حدث ، يكون معتدلا ومحددا ذاتيا . ويؤدي تخفيض مدة هذا العلاج إلى ٥ ـــ ٧ أيام إلى نقص كبير في حالات الشفاء الجذري المتحقق . أما زيادة الجرعة اليومية إلى ٣٠ مغ فعادة ما تؤدي إلى نتائج مُرضية لأن العلاج الجذري يزيد بزيادة الجرعة الكلية من هذا الدواء . ولكن الآثار المؤذية (معص بطني وإسهال وأعراض معدية معوية أخرى) تحدث بمزيد من التواتر . ولهذا السبب ، وعلى الأخص بسبب احتمال حدوث انحلال الدم في المرضى الذين لديهم عوز إنظيم نازعة هدروجين ٦ – فسفات الغلوكوز G6PD ، يتحتم زيادة الجرعة اليومية من البريماكين تحت إشراف طبي[٢] .

وهناك دليل على أن بعض ذراري المتصورة النشيطة ، وعلى الأخص الواردة من جنوب غرب المحيط الهادي ، تحتاج إلى جرعة يومية تبلغ ٢٢٫٥ ـــ ٣٠ مغ لمدة أربعة عشر يوما . ومن الواضح أنه ينبغي الإشراف على هذا المقرر العلاجي عن قرب لتجنب حدوث آثار ضارة خطيرة .

وفي هذه الحالات يمكن الحصول أيضا على نتائج طيبة بإعطاء ٤٥ مغ من البريماكين و ٦٠٠ مغ من الكلوروكين مرة واحدة أسبوعيا طوال ثمانية أسابيع ، حتى وإن سبب مثل هذا المقرر العلاجي بعض الصعوبات العملية .

---

(٢) هناك توليفة من اثنين من مركبات ٨ – أمينوكينولين تعرف باسم رودوبريكين ، كانت ومازالت تستعمل في فرنسا للشفاء الجذري من البرداء الناكسة . والمقرر المتبع في استعمال هذه التوليفة التي تحتوي على ١٠ مغ من كل من الدواءين يتمثل في إعطاء ٣ أقراص مرة واحدة في الأسبوع طوال الأسابيع الستة التالية . وقد أوصى بهذا المقرر بعد العلاج التقليدي بمبيد المتقسمات . وكبديل استعملت ومازالت تستعمل أحيانا توليفة من الرودوبريكين مع الكلوروكين تحت اسم البريماكين بنفس نظام الجرعات .

ومن المشكوك فيه ضرورة إعطاء علاج جذري لبرداء المتصورة النشيطة إذا كان المريض يعيش في منطقة يتوطن فيها المرض ، حيث يستمر انتقال العدوى ، وتستمر احتمالات معاودة المرض . وبالنسبة للنوبة الأولى يفضل وصف العلاج المعتاد المبيد للمتقسمات وتحذير المريض من نكسة محتملة (ولا يمكن تمييزها عن تكرار الإصابة) ثم علاج الأعراض المتجددة إما باستعمال دواء آخر مبيد للمتقسمات أو توليفة منه مع واحد من مركبات ٨ – أمينوكينولين بنظام الجرعات والمقرر العلاجي العاديين . أما إذا كان المريض يعالج فعلا بنظام كبتي (وقائي) فمن المحتمل عدم حدوث النكسة . ولكن في حالات البرداء الوافدة إلى مناطق خالية من البرداء ينصح بمقرر علاجي جذري . وينصح بنفس المقرر على الأخص بالنسبة للمرضى الذين يحتمل أن يكونوا قد أصيبوا بنوعين من الطفيلي . وفي حالة هؤلاء المرضى ، يمكن أن يصاحب خمج متصورة نشيطة كامنة نوبة برداء بمتصورة منجلية واضحة .

علاج المرض الوخيم

كما ذكر سابقا ، فإن أي اصابة بالمتصورة المنجلية في شخص غير منيع يعتبر حالة طبية عاجلة ولابد من علاجها فورا بدون تأخير ، وبصرف النظر عما إذا كانت هناك أية أعراض لدى المريض تدل على تأثر الجهاز العصبي المركزي (برداء مخية) أو غيره من الأعضاء (صداع شديد ، وإعياء ، وهذيان ، وحمى ، ووهط ، ويرقان ، وإسهال) أو ما إذا كان المريض في حالة مرضية غير وخيمة مع وجود درجة عالية من الطفيليات في فحص الدم ، ومع وجود أو عدم وجود متقسمات ناضجة للمتصورات المنجلية . ويمكن أن تتغير الصورة السريرية في هذه الاصابة بسرعة مذهلة ، ويعتمد بقاء المريض على قيد الحياة على مهارة الطبيب وهيئة التمريض معا مسترشدين بمجهري كفء . وتستدعي الصورة السريرية المعقدة « للبرداء الخبيثة » إجراء تقييم خبير لكل حالة على حدة ، ومعالجة المريض في مستشفيات مجهزة بمختبرات تحليل الدم والكيمياء الحيوية اللازمة . وليس هذا بالممكن دائما ، ولكن يجب أن يقال أنه قد تم التوصل إلى نتائج علاجية طيبة ومساوية تماما عندما توفر الرأي الطبي السليم وبعض الإمكانات الأساسية .

ويمكن الحصول على مزيد من المعلومات فيما يتعلق بتطور المرض واستجابته للعلاج ، وذلك من تعداد الطفيليات والتعداد الكلي لكريات الدم الحمر . وأبسط طريقة لحساب النسبة المئوية للكريات الحمر المصابة بالخمج هي استخدام طبقات دم رقيقة . ويجب عد ١٠٠٠ كرية حمراء على الأقل ، كما يجب تسجيل عدد الكريات المصابة وعدد الطفيليات

(إن أمكن) ، حيث أنه من الشائع أن تصاب كرية واحدة بعدة طفيليات . ويمكن تقييم مدى تقدم العلاج بالاستمرار في متابعة تركيز طفيليات الدم ومؤشرات فحوص الدم الأخرى لمدة ٤ ـــ ٥ أيام بعد بداية العلاج . وليس نادرا أن توفر نتائج فحص الدم مقياسا أفضل من الصورة السريرية لمدى وخامة المرض . وينبغي النظر إلى أي مريض وصلت عنده نسبة الكريات الحمر المصابة بالمتصورة المنجلية إلى ٢٪ أو أكثر على أنه شديد المرض . ويعتبر وجود عدد مرتفع للطفيلي (أكثر من ١٠٠٠٠٠ لكل مم٣) مع وجود عدد كلي منخفض للكريات الحمر (أقل من ٢ مليون لكل مم٣) مؤشرا خطيرا يدعو إلى نقل الدم .

وينبغي التأكد من مصدر العدوى كلما أمكن حتى يتسنى اتخاذ اللازم إذا ما كان المسبب ذرية من المتصورة المنجلية مقاومة لمركبات ٤ – أمينوكينولين .

ويعتمد على حالة المريض مدى ضرورة بدء العلاج النوعي فورا ، أو أن يتلو هذا العلاج تدابير طارئة أخرى . فإذا وصل المريض إلى المستشفى وعليه سيماء الأعراض الخطيرة فلابد من اتخاذ التدابير اللازمة فورا . وجدير بالذكر أن حقن الكينين زرقا بالوريد قد ينقذ حياة المريض .

العــلاج العــام

يعتبر تسريب السوائل في الوريد خط العلاج الأول في حالة متلازمة الصدمة المصاحبة لنقص حجم الدم . وكان محلول الملح الفيزيولوجي مع الغلوكوز يستعمل عادة فيما مضى لهذا الغرض . أما في الوقت الحاضر فيفضل الدكستران « ٤٠ » منخفض اللزوجة وذلك لبقائه مدة أطول في الدورة الدموية . ويعطى الدكستران في شكل محلول تركيزه ١٠٪ في محلول ملح فيزيولوجي مع الغلوكوز . ويزداد حجم الدم حوالي ثلاث مرات بتسريب ٥٠٠ مل من هذا المحلول زرقا بالوريد . ولهذا المحلول أيضا مفعول مضاد لتجلط الدم . وإذا استمرت قلة البول عند المريض بعد التسريب فإنه يتعرض لاحتمال حدوث وذمة رئوية بسبب الزيادة المفرطة في حجم المصوّرة (البلازما) بعد إعطائه كميات إضافية من هذا المحلول . ويهدف العلاج الرشيد في هذه الحالة إلى إعادة جريان حجم مناسب من الدم دون الإخلال بتوازن الكهارل electrolytes .

وينبغي البدء بتسجيل السوائل المعطاة على لوحة خاصة ، على أن تعطى السوائل بالفم بأسرع ما يمكن . وإذا لم يمكن إعطاء المحلول إلا في الوريد فإن المريض البالغ المتوسط الوزن سوف يحتاج إلى حوالي ٢ ١/٢ لتر من المحلول .

أما دور الأدوية المحاكية للودى sympathicomimetic (مثل قابضات الأوعية ، كسلفات الأيزوبرينالين) في علاج الصدمة فيعتمد على خبرة الطبيب ورأيه . وحيث أن المرضى يتعرضون في حالة الصدمة لاضطرابات رئوية متنوعة ، بما في ذلك الوذمة ، فربما اقتضى الأمر المعالجة بالأكسجين باستخدام قثطرة الأنف .

وكما ذكر سابقا فإن كثافة الطفيليات العالية في اصابة المتصورة المنجلية مع قلة عدد الكريات الحمر عن ٢ مليون لكل مم٣ أو مستوى للكسر الحجمي للكريات الحمر يقل عن ٣٠٪ ، هي ظواهر تتطلب ضرورة نقل الدم . والمضاهاة الدقيقة للدم المنقول مسألة أساسية .

وإذا أصيب المرضى بالاختلاج أو التململ أو القلق يجب استعمال المهدئات بحرية . وينبغي تجنب استعمال المورفين ، ويفضل تيوبنتال الصوديوم أو هدروكلوريد الكلوربرومازين أو البارالدهيد .

ويمكن التغلب على فرط حرارة الجسم بالكمادات الفاترة والتعريض للهواء البارد مع القياس الدوري لدرجة حرارة المريض عن طريق الشرج .

ويزيد من فرص الشفاء بدرجة كبيرة التمريض المناسب اليقظ . وينبغي تسجيل درجة حرارة المريض كل ساعة ، وكذلك سرعة النبض ، ومعدل التنفس ، وضغط الدم نظرا لاحتمال حدوث هبوط بالجهاز القلبي الوعائي أو قصور في التنفس . كما يجب أخذ عينات دم مرة في كل يوم لتعيين تركيز البليروبين في الدم وتركيز النتروجين ، وتعداد الطفيلي ومؤشرات فحوص الدم ، مع حفظ سجلات طبية وتمريضية مفصلة . ويتم تعيين كمية اليوريا والكهارل في الدم لأنها تدل على مدى تأثر الكليتين . وفي حالة مرضى البرستاة يتم إدخال قثطار معقم مؤقت في المثانة لجمع البول من أجل تعيين الكثافة النوعية والبروتين والرواسب الخلوية ونواتج تحلل الهيموغلوبين . كما يتم قياس مقدار السوائل المعطاة ، وحجم البول والقيئ ، ويتم وزن المريض مرة كل يوم . وعند حدوث قصور كلوي لا ينبغي تأخير الديال الدموي haemodialysis أو الصفاقي peritoneal dialysis (في حالة قلة البول أو توقفه anuria أو الارتفاع السريع في تركيز اليوريا في الدم (أكثر من ١٦ ميليمول/لتر)[٣].

(٣) ربما كان الوصف المختصر لعملية الديال الصفاقي مناسبا هنا . يحقن مخدر موضعي في الجزء الأسفل من منتصف جدار البطن ، وتدخل إبرة ذات قطر داخلي كبير في التجويف الصفاقي . ثم يحقن أحد هذين المحلولين المعقمين ببطء :

لاكتات الصوديوم ٠ر٥ غرام

ويحدث كثيرا نقص في عنصر الصوديوم نتيجة للقيئ والإسهال . ويجب معالجة الحماض بإعطاء بيكربونات الصوديوم في الوريد . ويمكن محاولة إعطاء دواء مدرّ للبول كالفروسيميد بجرعات تصل إلى ٥٠٠ مغ يوميا للمرضى المصابين بقلة البول ، أو الذين تعاطوا كثيرا من السوائل . ولكن ذلك ينطوي على خطر حدوث آثار سمية . وقد استعمل المانيتول في بعض الحالات . أما في حالة قصور الكبد فيمكن حقن الميناديون الضوئي (فيتامين ك) زرقا .

وهناك خلاف حول قيمة الهيبارين المشار باستعماله في حالة ظهور علامات تجلط الدم بالأوعية الدموية ، وترى آراء حديثة أن هناك فائدة ضئيلة لاستعماله . ولم يتم بشكل عام إقرار طرق علاجية تجريبية أخرى (مثل حقن اليوريا) .

العــلاج النــوعــي

يتحتم أن يبدأ هذا العلاج بمجرد ظهور مؤشرات تدل على تأثر الجهاز القلبي الوعائي أو الرئتين أو المخ بشكل يهدد حياة المريض . وغالبا ما يتم الجمع بين العلاج غير النوعي والعلاج المضاد للبرداء .

كلوريد الصوديوم	٦ر٥ غــرام
كلوريد المغنسيوم	١٥ر٠ غــرام
كلوريد الكلسيوم	٣٩ر٠ غــرام
دكستــــــروز	٦ر١٣ غــرام
مــاء مقــــطر	١ لتـــر

أو

خلات الصوديوم المائية	٧ر٤ غــرام
كلوريد الصوديوم	٠ر٥ غــرام
كلوريد الكلسيوم	٣٢ر٠ غــرام
كلوريد المغنسيوم	١٥ر٠ غــرام
دكستروز لا مائي	٠ر١٧ غــرام
مــاء مقــــطر	١ لتـــر

إذا كانت نسبة البوتاسيوم في مصل الدم منخفضة يمكن إضافة ٢٥٠ مغ من كلوريد البوتاسيوم لكل لتر من كلا المحلولين . والمحلول الثاني أفضل من الأول من حيث الوقاية من حدوث التهاب صفاقي عارض .

وبالنسبة للبالغين يحقن ١/٢ ١ إلى ٢ لتر من المحلول باستخدام الإبرة ذات القطر الداخلي الكبير ، ثم تستبدل هذه الإبرة بقثطار ضيق ومعقم ذي ثقوب جانبية . ويسحب السائل المحقون كل ساعة إلى ساعتين أثناء اليوم ويستبدل بلتر من محلول معقم جديد . ويجب أن تستمر عملية الديال dialysis لبعض الوقت حتى بعد استعادة القدرة على التبول الطبيعي .

وأكثر الأدوية فعالية هو الكينين الذي استعاد أفضليته على الكلوروكين نظرا لوجود ذرار من المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين في بعض أنحاء العالم . ومن الواضح أن كثيرا من علامات وأعراض الحالات الحادة (الغيبوبة، والاختلاج ، والقياء ، والإسهال) تستلزم إعطاء الدواء حقنا . وقد أجمعت الآراء الطبية الخبيرة على إعطاء الكينين حقنا بالوريد ، ولكن الأطباء المحافظين في بعض البلدان يحذرون من المخاطرة بحدوث انخفاض مفاجئ في ضغط الدم أو الحساسية المفرطة للكينين ويؤيدون الحقن بالعضل .

والفكرة وراء حقن الكينين زرقا بالوريد هي تخفيفه بدرجة كبيرة وحقنه ببطء شديد . فالطريقة المثلى لإعطائه تتمثل في تسريبه وريديا بمحلول يتكون من ٥٠٠ مل من محلول الغلوكوز والملح الفيزيولوجي أو المصوّرة (البلازما) أو محلول الدكستران . وتعطى الجرعة الأولية وهي ٥٠٠ ــ ١٠٠٠ مغ من هدروكلوريد الكينين أو ثنائي هدروكلوريد الكينين على مدى ساعة إلى ساعتين . وإذا استلزم الأمر تعطى جرعة أخرى مماثلة على مدى ٢٤ ساعة ، على ألاّ تزيد الجرعة الكلية للكينين خلال هذه المدة عن ٢٠٠٠ مغ .

وفي حالة عدم توفر إمكانيات التسريب الوريدي يمكن إعطاء جرعات أصغر من الكينين (٢٥٠ ــ ٥٠٠ مغ) في ٢٠ مل من محلول الغلوكوز والملح الفيزيولوجي حقنا بالوريد باستخدام محقنة . كما يجب أن تستخدم إبرة رفيعة وأن يتم الحقن على مدى ١٠ دقائق على الأقل . فالحقن بسرعة أكبر يمكن أن يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم واضطراب ضربات القلب .

ويمكن استخدام حقن الكينين في العضل كبديل (ولكن لها عيوبها) بشرط أن يكون محلول هدروكلوريد الكينين معقما ومتعادلا تقريبا ، وأن يتم اختيار مكان الحقن[٤] بعناية ، وألا تزيد الجرعة الواحدة عن ١٠٠٠ مغ ، وأن تقل الجرعة الكلية عن ٢٠٠٠ مغ على مدى ٢٤ ساعة .

---

(٤) مكان الحقن المناسب يقع على بعد ٦ ــ $٧\frac{١}{٢}$ سم أسفل منتصف عرف الحرقفة بعمق داخل عضلات الإلية . ويجب العناية تماما بتعقيم المحقنة والإبرة والمحلول . وتسبب بعض المستحضرات التجارية للكينين يوريتان أو الكينين أنتيبيرين عند الحقن ألما أقل من هدروكلوريد الكينين . ومع ذلك يمكن أن تحدث جسوءات موضعية لدى بعض الأشخاص ثم تتلاشى ببطء شديد . ولابد من ذكر أن حقنة العضل يمكن أن تسبب ورما دمويا كبيرا في حالة قلة الصفيحات thrombocytopenia الشديدة حين يقل عددها عن ٢٠٠٠٠ لكل م^{٣} .

ويعتقد بعض الأطباء أن استقلاب (أيض) الكينين يتم ببطء في المرضى ذوي الاصابة الوخيمة وذلك نتيجة لضعف كفاءة الكبد. ولتجنب الآثار السامة للكينين. يؤيد هؤلاء الأطباء الجرعة الصغيرة نسبيا ، وهي ١٠ مغ لكل كيلو غرام مع فاصل أمثل بين الجرعات يبلغ ١٢ ساعة. وبعد حدوث استجابة أولية للدواء يمكن زيادة الجرعة إلى ٢٠ مغ لكل كيلو غرام ، وحتى إلى ٣٠ مغ إذا اقتضى الأمر.

ويوصى باتباع التوجيهات التالية لاستعمال الكينين حقنا بالوريد وكذلك محاليل التسريب (هال ١٩٧٦) .

وزن المريض	الجرعة اليومية من الكينين	الحجم اليومي للسوائل	عدد مرات التسريب بالوريد	معدل التسريب
(كغ)	(مغ)	(مل)		(مل/ساعة)
٥	١٠٠	٢٠٠	١	٢٥
١٠	٢٠٠	٢٠٠	١	٥٠
٢٥	٥٠٠	٥٠٠	٢	٦٣
٥٠	١٠٠٠	١٠٠٠	٢	١٢٥

ملحوظة : حجم السوائل الموصى بإعطائها في الوريد يوميا هو ٢٠ مل/كغ ، ولصغار الأطفال ٤٠ مل/كغ. والزمن المعياري للتسريب هو ٤ ساعات وذلك لتقليل الآثار السامة المحتملة للدواء إلى أدنى حد ممكن.

ويجب أن يحل العلاج بالفم محل التعاطي حقنا بأسرع ما يمكن .

ويشبه الكلوروكين الكينين من حيث الفعالية ضد ذراري المتصورة المنجلية الحساسة لمركبات ٤ – أمينوكينولين . ويمكن إعطاء الكلوروكين إما حقنا بالوريد أو في العضل وذلك في حالات البرداء الوخيمة . وبالنسبة لحقن الكلوروكين في الوريد يمكن اتباع نفس القواعد المذكورة بشأن الكينين ، والجرعة الواحدة للبالغ هي ٢٠٠ ــ ٣٠٠ مغ من القاعدة في محلول تركيزه ٤٪ ــ ٥٪ . وفي حالة الإشارة باستعمال محلول غلوكوز وملح فيزيولوجي أو دكستران للتسريب في الوريد يمكن أن تستغل هذه الفرصة لإضافة الكلوروكين إلى محلول التسريب البطيء.

ولحقن الكلوروكين في العضل نفس المفعول السريع للحقن بالوريد . ولذلك فهو يفضل لأن المرضى بصورة عامة يتحملونه جيدا . ويمكن تكرار إعطاء جرعات فردية مقدارها ٣٠٠ ــ ٤٠٠ مغ من القاعدة (١٠ مل من محلول تركيزه ٥٪) حتى تصل الجرعة الكلية

إلى ٩٠٠ مغ في ٢٤ ساعة[٥] . وينبغي البدء في العلاج بالفم بأسرع ما يمكن .

ويشبه الأمودياكين الكلوروكين من حيث الفعالية ضد طفيلي البرداء ، ولو أنه أشد فعالية ضد بعض ذراري المتصورة المنجلية . وفي هذه الظروف يقبل الأمودياكين كبديل في المعالجة بالفم بنفس الجرعات المذكورة آنفا . ولكن نظرا لأنه لا تتوفر مستحضرات من الأمودياكين للتعاطي حقنا ، فيمكن استعمال الأموبيروكين (وهو مضاهئ analogue للأمودياكين) للحقن في العضل بنفس الجرعات .

وسوف يذكر الميباكرين باختصار فقط نظرا لأنه قد بطل استعماله . والحقن العضلية لملح سلفونات الميتان الذواب (ميسيلات الميباكرين) قوية المفعول ، إلا أن هذا الدواء أكثر سمية من الكلوروكين وخاصة في الأطفال . والجرعة المفردة للحقن في العضل هي ٣٠٠ مغ . ومن الخطر حقن الميباكرين بالوريد ، ولا ينبغي أبدا محاولة ذلك .

وفيما يلي وصف لأدوية أو توليفات combinations أخرى تستعمل نوعيا ضد ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ – أمينوكينولين .

علاج البرداء المقاومة لمركبات ٤ – أمينوكينولين

عند الاشتباه في وجود مقاومة للكلوروكين في الحالات التي تعزى إلى المتصورة المنجلية بمناطق التوزع الرئيسية لهذه الذراري ، لابد من استعمال مركبات بديلة . وتبدو الحاجة إلى هذه المركبات أيضا في حالة المعاودة الواضحة لطفيليات الدم والأعراض السريرية clinical بعد استكمال مقرر علاجي كاف بالكلوروكين .

وقد استعمل الكينين أحيانا في هذه الحالات إما بمفرده أو بمصاحبة أدوية أخرى . وعلى سبيل المثال يمكن أن يشتمل المقرر العلاجي على ٦٠٠ مغ من الكينين تعطى ٣ مرات يوميا لمدة أسبوع ، يتبعها ٥٠ مغ من البيريميتامين يوميا لمدة يومين ، ثم ٢٥ مغ من الدابسون يوميا لمدة ٣ أسابيع .

ولكن الخبرات الحديثة أثبتت أن أفضل النتائج تم الحصول عليها باستعمال مقرر علاجي قصير بالكينين (٦٠٠ مغ مرتين أو ثلاث مرات يوميا لمدة يومين أو ٣ أيام) يتبعه في اليوم الثالث ٣ أقراص من توليفة من السلفوناميدات مديدة المفعول مع البيريميتامين (بنسبة ٢٠ إلى

(٥) من الخطورة بمكان حقن الكلوروكين في العضل بالنسبة للأطفال (انظر الصفحتين ١٧٥ و ١٩١).

١). ويمكن أيضاً إعطاء توليفة السلفوناميد ــ بيريميتامين في اليوم الأول من المقرر العلاجي بالكينين. وفي حالات البرداء الوخيمة يعطى الكينين المحقون في الوريد في اليوم الأول مفعولا أسرع.

وقد استعملت التوليفات التالية ، وهي من بين توليفات السلفوناميدات مع المركبات المضادة للفولات ، وكانت النتائج مُرضية :

(١) سلفادكسين ---------------- ١٥٠٠ مغ } جرعة واحدة
بيريميتامين ---------------- ٧٥ مغ

(تتوافر هذه التوليفة أيضا تحت الاسم التجاري فانسيدار في شكل أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين و ٢٥ مغ من البيريميتامين) .

(٢) سلفالين ---------------- ١٥٠٠ مغ } جرعة واحدة
بيريميتامين ---------------- ٧٥ مغ

(تتوافر هذه التوليفة تحت الاسم التجاري ميتاكلفين في شكل أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفالين و ٢٥ مغ من البيريميتامين) .

ويبدو أن توليفة السلفادكسين مع البيريميتامين (فانسيدار) قد حققت قبولا واسع النطاق في الوقت الحاضر نظرا لبساطتها والثقة بها وعدم حدوث آثار ضارة منها . ولكن لا تتوافر هذه التوليفة في جميع البلدان . وقد تم استحداث مستحضر من الفانسيدار للحقن ويبدو أنه ناجع . وهو عبارة عن أمبولات ٢٫٥ مل تحتوي كل منها على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين و ٢٥ مغ من البيريميتامين . وتبلغ جرعة البالغين أمبولتين تعطيان معا تبعا للسن والوزن ، إما حقنا في العضل أو بالتسريب البطيء . ولكن من الخطأ اعتبار الفانسيدار الذي يعطى حقنا (وهو ليس سريع المفعول) بديلا للكينين في حالات البرداء الخطيرة ومن بين توليفات السلفوناميدات قصيرة المفعول (مثل السلفاميتوكسازول) مع ثلاثي الميتوبريم بنسبة ٥ إلى ١ على التوالي شاع استعمال الكو ــ تريموكسازول على نطاق واسع في علاج الكثير من الأمراض الجرثومية. وقد جرت محاولات عديدة لتقييم فائدة هذه التوليفات في علاج البرداء. ويبدو أن إعطاء هذه التوليفة بجرعة تبلغ ١٠ ــ ١٦ قرصاً[٦] خلال ٣ ــ ٥ أيام لمن لديهم مناعة جزئية قد حقق انخفاضا كبيرا في طفيليات الدم. ومع ذلك تجمع آراء الخبراء على أن هذه التوليفات غير مناسبة لعلاج البرداء الحادة نظرا لتوافر أدوية أخرى أفضل.

(٦) محتوى القرص المعتاد في هذه التوليفة هو ٤٠٠ مغ من السلفاميتوكسازول و ٨٠ مغ من ثلاثي الميتوبريم .

ويمكن علاج حالات المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ولتوليفات السلفا مع البيريميتامين باستعمال الكينين (جرعة البالغين ٣ × ٦٠٠ مغ يوميا لمدة ٥ — ٧ أيام) وفي نفس الوقت أو يتبع ذلك التتراسيكلين (جرعة البالغين ٤ × ٢٥٠ مغ يوميا لمدة ٧ أيام) .

ويعتبر استحداث المفلوكين ، على نطاق محدود فقط إلى الآن ، تقدما هاما آخر في علاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ – أمينوكينولين . وقد تم إعطاء هذا الدواء الجديد (أحيانا بعد علاج أوّلي قصير باستعمال الكينين بالفم أو حقنا) في شكل جرعة للبالغين تبلغ ١ إلى ١ ١/٢ غ (٤ — ٦ أقراص يحتوي كل منها على ٢٥٠ مغ).وكانت نتائج هذا العلاج جيدة .

ويبدو أن المفلوكين يسبب اضطرابات بسيطة في بعض الأحيان بالجهاز الهضمي وخاصة في المرضى المحمومين .

علاج البرداء في الأطفال

بالنظر إلى أن تشخيص البرداء الحادة في الأطفال قد يكون مضللا بالمقارنة بالبالغين فلابد من استمرار اليقظة التامة كلما كان هناك احتمال لأن تكون الأعراض ناجمة عن الاصابة بالمتصورات . وأحيانا ينتج عن برداء المتصورة النشيطة صورة سريرية مزعجة في الأطفال ، ولكن عدوى المتصورة المنجلية هي التي تتطور عادة بشكل تدريجي أو مفاجيء إلى حالة طبية مستعجلة . ويتم التعرف على خمج المتصورة المنجلية الوخيم إذا لوحظ وجود اختلاجات أو ذهول أو وهط أو قياء وإسهال غزيرين ، أو فقر الدم أو اليرقان ، أو إذا ما بين عد الطفيليات أن أكثر من ٢٪ من الكريات الحمر قد أصابها المرض .

وعلاج البرداء في الأطفال يشبه بشكل أساسي علاجها في البالغين بشرط أن يؤخذ في الاعتبار أن بعض الأدوية (مثل الكينين) تُحتمل بدرجة أفضل نسبيا في الأطفال بينما توجد أدوية أخرى (مثل حقن الكلوروكين في العضل) تستدعي حرصاً أكبر (انظر أدناه) .

وربما يجعل السبات coma والقياء الشديد العلاج بالفم مستحيلا . وكلما برزت أهمية عامل السرعة يشار بتعاطي العلاج حقنا رغم أن إعطاءه بالفم يعتبر أكثر سلامة إلى حد بعيد . ويسمح بالحقن في الوريد بحرص في الأطفال الأكبر سنا . ويعتبر الكينين والكلوروكين الدواءين الوحيدين المناسبين للحقن في الوريد . ويعطى أي منهما بعد تخفيفه بدرجة كبيرة

وببطء شديد ، ويفضل أن يعطى بالتسريب أو التستيل drip المستمر في الوريد في محلول غلوكوز وملح فيزيولوجي أو بلازما . ويبلغ متوسط جرعة الكينين ٥ ــ ١٠ مغ لكل كغ من وزن الجسم . ويجب تكرار هذه الجرعة ، إذا اقتضى الأمر ، بعد ٦ ــ ١٢ ساعة ، بحيث لا تزيد الجرعة الكلية خلال ٢٤ ساعة عن ٢٠ مغ لكل كغ من وزن الجسم ، بتركيز يبلغ ١ غرام / لتر ، وتسرب infused على مدى ٢ ــ ٤ ساعات . كما يبلغ متوسط الجرعة الواحدة من الكلوروكين في الوريد ٥ مغ من القاعدة لكل كغ من وزن الجسم مع تكرارها بعد ٦ ــ ٨ ساعات إذا اقتضى الأمر . وكبديل لهذا يمكن إعطاء جرعة أكبر توازي ٧ مغ من القاعدة لكل كغ من وزن الجسم بالتستيل drip المستمر على مدى ٢٤ ساعة .

ويمكن إعطاء الكينين أو الكلوروكين حقنا في العضل بالرغم مما تنطوي عليه هذه الطريقة من بعض المخاطرة . ويمكن أن تؤدي حقنة الكينين في العضل إلى نخر الأنسجة كما يمكن أن تسبب خراجا عميقا ، إلا إذا كان الحقن صحيحا وكان المحلول مناسبا ومعقما تماما . وإذا سمحت الأحوال المالية فإنه يفضل استعمال أمبولات الكينين التجارية على مستحضرات هذا الدواء المحضرة محليا . ولا يجب أن تزيد الجرعة الواحدة من الكينين للحقن في العضل عن ١٥ مغ لكل كغ من وزن الجسم . وبالرغم من فعالية حقنة الكلوروكين إلا أنها يمكن أن تسبب اختلاجات صرعية الشكل ووهطا في الدورة الدموية في الأطفال وصغار السن قد تكون مميتة أو تؤدي إلى تلف دائم للجهاز العصبي . ولذلك لا يستعمل الكلوروكين حقنا في الأطفال وصغار السن .

ويؤيد بعض الأطباء الحقن تحت الجلد لتفادي الآثار الجانبية لحقن الكلوروكين في الوريد أو العضل . ولكن لا ينصح بذلك بصفة عامة نظرا لإمكان حدوث مضاعفات موضعية ، مثل الالتهابات والخراجات ، وذلك بعد الحقن تحت الجلد مما قد يؤدي إلى تأخر التأثير المطلوب على البرداء الوخيمة .

ودائما يعتبر حقن كمية معينة من الكلوروكين مقسمة إلى جرعتين تفصل بينهما ساعة إلى ساعتين أكثر سلامة . وبالنسبة لعلاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين يمكن حقن محلول السلفادكسين مع البيريميتامين (فانسيدار) ويحتوي على ٢٠٠ مغ من السلفادكسين و ١٠ مغ من البيريميتامين لكل مل من المحلول . ويعطى هذا المحلول حقنا في العضل أو بالتستيل drip البطيء في الوريد بالجرعات المفردة التالية :

صفر ــ ٤ سنوات ٥ر٠ ــ ٥ر١ مل (١/٤ ــ ٣/٤ أمبولة)

٥ ــ ٨ سنوات ٥ر١ ــ ٢ مل (٣/٤ ــ ١ أمبولة)
٩ ــ ١٤ سنة ٢ ــ ٣ مل (١ ــ ١ ١/٢ أمبولة)

وللحصول على مفعول سريع يفضل الكينين ، على أن يحقن ببطء وحرص .

ولابد من الاجتناب التام للاستعمال الروتيني للحقن المضادة للبرداء في جميع حالات الحمى في الأطفال بصرف النظر عن فحص شريحة الدم أو عدمه . والعلاج بالفم هو الأفضل والأكثر سلامة في جميع الأحوال ، ويجب أن يُستأنف بأسرع ما يمكن . ويمكن التغلب على مرارة طعم الأدوية إذا خلط القرص المجروش بملعقة من المربى أو الشراب الغليظ . وبعد أن تعطى الأقراص لابد من ملاحظة الطفل لمدة نصف ساعة لاحتمال حدوث قياء . فإذا تقيأ الطفل يعاد إعطاء نفس الجرعة . ويمكن إعطاء الكينين بالجرعات المناسبة لمدة ١٠ ــ ١٤ يوما بالفم لعلاج إصابات المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ – أمينوكينولين . وبالإضافة إلى ذلك يمكن إعطاء البيريميتامين (بجرعة تتناسب مع جرعة البالغين وهي ٢٥ ــ ٥٠ مغ يوميا) طوال الأيام الثلاثة الأولى . والعلاج المفضل هو توليفة من السلفادكسين (١ غ) والبيريميتامين (٥٠ مغ) في صورة جرعة واحدة أو مقسمة على مدى يوم أو يومين . ويعتقد بعض الباحثين بضرورة أن تسبق هذا العلاج أو أن تتبعه جرعات مناسبة من الكينين لمدة يومين أو ثلاثة أيام . ويجب تعديل جرعات البالغين إلى جرعات تناسب الأطفال .

وكما هي الحال بالنسبة للأدوية الأخرى ، لا توجد طريقة بسيطة لحساب جرعة الأدوية المضادة للبرداء بالنسبة لصغار الأطفال وكبارهم . وتؤثر الحمى والحماض acidosis وسوء التغذية والتجفاف على استقلاب (أيض) الأدوية . وربما يكون وزن الجسم أفضل وأبسط دليل لتقدير الجرعات للأطفال ، ولكن يجب التروّي في استخدامه ، ولا سيما في ضوء عوامل أخرى مثل مدى شدة الأعراض السريرية أو تركيز طفيليات الدم . ويعطي الجدول ٨ دليلا للجرعات المستعملة للأطفال غير المنيعين . ويفضل إعطاء الطفل ذي الحجم الأقل من المتوسط بالنسبة لأي فئة عمرية الجرعة المقابلة للفئة العمرية الأدنى التالية ، والطفل ذي الحجم الأكبر من المتوسط الجرعة المقابلة للفئة العمرية الأعلى . وفي مناطق توطن البرداء تنشأ لدى الأطفال الأكبر سنا ممن تعرضوا لنوبات سابقة من المرض درجة كبيرة من تحّمل المرض . ويستجيب هؤلاء الأطفال جيدا لجرعة واحدة من قرص أو قرصين من أي دواء مبيد للمتقسمات **schizontocide** . وبالرغم من أن الكثيرين من الرضّع وصغار الأطفال في مناطق التوطن يستجيبون بدرجة مشابهة ، إلاّ أنه ينبغي أن لا يغيب عن الأذهان أن العلاقة بين الثوي host والطفيلي تكون غير ثابتة أثناء فترة الرضاعة والطفولة المبكرة ، وأنه يمكن أن

الجدول ٨ — جرعات مضادات البرداء التي تعطى بالفم لمعالجة البرداء المتوسطة الشدة في الأطفال غير المنيعين بحسب السن

الدواء	حتى سنة واحدة من العمر ١/١٠ — ١/٨ من جرعة البالغين	١ — ٣ سنوات ١/٨ — ١/٦ من جرعة البالغين	٤ — ٦ سنوات ١/٤ من جرعة البالغين	٧ — ١١ سنة ١/٣ — ١/٢ من جرعة البالغين	١٢ — ١٥ سنة ٢/٣ — ١ من جرعة البالغين	المقرر العلاجي
الكينين	١٠٠—٢٠٠ مغ	٢٠٠—٣٠٠ مغ	٣٠٠—٥٠٠ مغ	٥٠٠—١٠٠٠ مغ	١٠٠٠—٢٠٠٠ مغ	تقسم الجرعات اليومية إلى جزأين أو ثلاثة أجزاء ويستمر العلاج لمدة ٧ — ١٠ أيام
الكلوروكين	أ — ٧٥ مغ (نصف قرص)	أ — ١٥٠ مغ (قرص واحد)	أ — ٣٠٠ مغ (قرصان)	أ — ٣٠٠ مغ (قرصان)	أ — ٤٥٠ — ٦٠٠ مغ (٣ — ٤ أقراص)	أ — جرعة تحميل
	ب — ٧٥ مغ (نصف قرص)	ب — ١١٣ مغ (٣/٤ قرص)	ب — ١٥٠ مغ (قرص واحد)	ب — ١٥٠ مغ (قرص واحد)	ب — ٢٢٥—٣٠٠ مغ (١ ١/٢ — ٢ قرص)	ب — الجرعة الثانية، بعد جرعة التحميل بـ ٦ ساعات
	جـ — ٣٧ مغ (ربع قرص)	جـ — ٧٥ مغ (نصف قرص)	جـ — ٧٥ مغ (نصف قرص)	جـ — ١٥٠ مغ (قرص واحد)	جـ — ١٥٠—٣٠٠ مغ (١ — ٢ قرص)	جـ — جرعة يومية لمدة ٢ — ٤ أيام التالية
الأمودياكين	أ — ٥٠ مغ	أ — ١٠٠ مغ	أ — ١٥٠ مغ	أ — ٢٠٠—٣٠٠ مغ	أ — ٤٠٠ — ٦٠٠ مغ	أ — جرعة اليوم الأول
	ب — ٥٠ مغ	ب — ٥٠ مغ	ب — ١٠٠ مغ	ب — ١٥٠—٢٠٠ مغ	ب — ٢٥٠—٤٠٠ مغ	ب — جرعة يومية لمدة ٢ — ٤ أيام التالية
السلفادكسين + البيريميتامين (فانسيدار)		٢٥٠ مغ + ١٢٫٥ مغ (نصف قرص)		٥٠٠ مغ + ٢٥ مغ (قرص واحد)	١٠٠٠ مغ + ٥٠ مغ (قرصان)	جرعة واحدة
السلفالين + البيريميتامين (الميتاكلفين)	مثل الجرعات السابقة					جرعة واحدة

ملحوظة : حددت الجرعة بالنسبة لكل من الكلوروكين والأمودياكين على أساس القاعدة . والحد الأعلى لجرعة المراهقين يعادل جرعة البالغين المتفق عليها . وتم تعديل جرعات الكلوروكين باستعمال مستحضرات الدواء العادية أو أجزائها التي تحتوي على ١٥٠ مغ من القاعدة في كل قرص . وفي بعض البلدان تحتوي أقراص الكلوروكين على ١٠٠ مغ من القاعدة . ولا يشتمل هذا الجدول على الميباكرين نظرا لتوقف استعماله .

تحدث أخماج ومضاعفات حادة في أي وقت وتحتاج إلى علاج قوي بجرعات كاملة .

وقد حصل بعض الأطباء في فرنسا والبلدان الناطقة بالفرنسية على نتائج طيبة باستعمال الكلوروكين في شكل حمولات شرجية لعلاج الأطفال . وتبلغ الجرعة ضعف تلك التي تؤخذ بالفم . وربما يكون هذا العلاج مفيدا في بعض الحالات إلا أن مفعوله بطيء نسبيا.

وبالإضافة إلى العلاج النوعي للأطفال ضد البرداء ، ينطوي العلاج العام والتمريض الممتاز على أهمية كبرى . ويشار في فترة النقاهة بتناول غذاء غني بالبروتين والفيتامينات ، مع تناول مستحضرات تحتوي على الحديد عند اللزوم .

أما علاج البرداء الناكسة والمقاومة للأدوية التي تصيب الأطفال فلا يختلف عنه كثيرا بالنسبة للبالغين . ويمكن أن تحدث معاودات لخمج المتصورة المنجلية ، أحيانا وهي تحتاج إلى نفس علاج النوبة الحادة . ولبرداء المتصورة النشيطة أو الربع ميل عام للانتكاس . وتعتمد مدة الكمون وعدد النكسات على ذرية الطفيلي والعلاج السابق . وبالنظر إلى السمية النسبية لمركبات ٨ – أمينوكينولين يفضل علاج النوبات الناكسة في صغار الأطفال بالكلوروكين أو أي مبيد جيد آخر للمتقسمات schizontocide وذلك بالإضافة إلى دواء وقائي مثل البيريميتامين (١٢٫٥ مغ من القاعدة) مرة كل أسبوع بين النوبات . وبالنسبة للأطفال الأكبر سنا يبدو أن العلاج الأفضل للنوبة الأولية يكون بالكلوروكين . ويتلو هذا تعاطي البروغوانيل أو البيريميتامين لمدة شهرين إلى ثلاثة أشهر . ويمكن علاج نكسات المتصورة النشيطة باستعمال توليفة من الكلوروكين (أو الأموداياكين) ثم بعد ذلك البريماكين . وتبلغ جرعة البريماكين بالنسبة لطفل سنّه ٤ ـــ ٨ سنوات ٧٫٥ مغ من القاعدة يوميا لمدة ٧ ـــ ١٠ أيام . ويجب أن يوضع المرضى الجاري علاجهم بنظام البريماكين تحت الإشراف الطبي للكشف المبكر عن أية أعراض تسممية .

علاج البرداء في الحوامل

يجب أن يولى اهتمام خاص لما يصيب الحوامل من الأخماج البُرَدائية بوجه عام ، وخمج المتصورة المنجلية بوجه خاص ، وذلك لعدد من الأسباب . ففي المراحل الأخيرة من الحمل تفقد الأمهات في مناطق التوطن الشديد بعضا من مناعتهن المكتسبة ويحتمل أن يعانين من نوبات أشد . ومن مظاهر برداء المتصورة المنجلية في هذه المناطق من العالم وصول الخمج إلى المشيمة . ولتركيز الطفيليات في المشيمة تأثير على الوليد ، الذي يكون وزنه في الغالب أقل

من المتوسط وتقل قدرته على النمو ، ولذلك يكون معدل وفيات المواليد والأطفال مرتفعا بشكل كبير . وتنتقل البرداء أحيانا من الأم إلى الطفل عبر المشيمة ، ولكن هذا أكثر شيوعا بين الأمهات غير المنيعات .

ومن المظاهر الأخرى للبرداء أثناء الحمل في مناطق التوطن الشديد فقر الدم الوخيم الذي يعتبر سببا هاما للوفيات بين النساء في الهند والمناطق المدارية في أفريقيا . غير أن حدوث فقر الدم الانحلالي وفقر الدم الضخم الأرومات نتيجة للمرض أثناء الحمل غير مؤكد ، ولكن يمكن إرجاعه إلى مجموعة من الأسباب الغذائية والطفيلية معا ، وهي شائعة بين النساء اللاتي يلدن للمرة الأولى . فهناك عادة عوز في الحديد وفي حمض الفوليك معا . ولذلك فإن عواقب إصابات المتصورة المنجلية فيما يتعلق بانحلال الدم تفوق التوقعات المستنتجة من تركيز الطفيليات فى الدم . ويمثل فقر الدم عند الولادة عاملا إضافيا هاما . وتزيد إصابة الأم بالبرداء من احتمالات ولادة الجنين ميتا أو من مضاعفات الولادة مما يسهم في ارتفاع معدل وفيات الأمومة في المناطق المدارية الموبوءة بالبرداء .

وينبغي أن تؤخذ البرداء عند المرأة الحامل مأخذ الجد وأن تعالج وفقا لذلك . وتعطى الأدوية المضادة للبرداء أثناء الحمل والنفاس ويتم الاختيار بين الأدوية الوقائية السببية (البروغوانيل والبيريميتامين) والكبتية (الكلوروكين والأمودياكين) اعتماداً على مدى توطن المرض ، ووجود ذراري مقاومة من الطفيلي أو عدمه ، وكذلك على الحالة الصحية للمرأة الحامل . وليس للأدوية الشائعة الاستعمال تأثيراً مجهضاً أو مسببا للتشوهات إذا ما استعملت بالجرعات المانعة المعتادة (الجدول ٩) .

وتستعمل الأدوية والجرعات المعتادة في علاج البرداء الحادة عند النساء الحوامل . ولكن نظرا لتأثير الحمل على الدم ينصح في مناطق التوطن الشديد بتعاطي حمض الفوليك بجرعة قدرها ٥ مغ يوميا ، وذلك للوقاية من نقص الفولات (الذي يزيد البيريميتامين من حدته) . ويعالج النقص في فيتامين ب ١٢ بجرعة يومية مقدارها ٥٠ مكروغرام . ويشار باستعمال مستحضرات الحديد ، وعادة ما تؤخذ بالفم أو حقنا . وتستدعي حالات الأنيميا الوخيمة نقل الدم لإنقاذ حياة المريض . وتعتبر التغذية السليمة وتناول الخضراوات ذات الأوراق الخضراء والبروتين ذات أهمية عظيمة .

الجدول ٩ـ جرعات الأدوية المضادة للبرداء الشائعة
الاستعمال في الوقاية الفردية في مناطق
تبدي فيها الطفيليات حساسية لدواء معين

الدواء	معدل الاستعمال	الجرعة (مغ) بحسب السن (بالسنوات)					
		أكثر من ١٦	١١ــ١٦	٧ــ١٠	٤ــ٦	١ــ٣	أقل من سنة
البروغوانيل (ملح)	يوميا	١٠٠	١٠٠	٧٥	٥٠	٥٠	٢٥
البيريميتامين	مرة واحدة أسبوعيا(١)	٢٥	٢٥	١٨	١٢	٦	—
قاعدة الأمودياكين	أسبوعيا(٢)	٣٠٠	٢٢٥	١٥٠	١٠٠	٧٥	٢٥
قاعدة الكلوروكين	أسبوعيا(٣)	٣٠٠	٢٢٥	١٥٠	١٠٠	٧٥	٢٥

(١) تؤخذ في نفس اليوم من كل أسبوع ، الأحد أو الجمعة مثلا.

(٢) تتوفر تجاريا أقراص تحتوي على ١٠٠ مغ من قاعدة الأمودياكين.

(٣) تؤخذ في نفس اليوم من كل أسبوع ، أو يؤخذ نصف الجرعة مرتين في الأسبوع.

ملحوظة : في بعض أنحاء العالم حيث يكون انتقال البرداء كثيفا يمكن مضاعفة جرعة البروغوانيل (قرصان أو ٢٠٠ مغ يوميا) لمدة محدودة.

ويتمثل مقرر الكلوروكين الوقائي المعتاد للبالغين في البلدان الناطقة بالفرنسية في أفريقيا المدارية في إعطاء ١٠٠ مغ (من القاعدة) يوميا أو لستة أيام في الأسبوع وذلك أثناء فترة انتقال المرض.

علاج البرداء في حالات المناعة الجزئية

كما ذكر في الفصل الثاني فإن الإصابات المتكررة بأنواع وذرار كثيرة من طفيليات البرداء المنتشرة في المناطق الشديدة التوطن (مثل أفريقيا المدارية) تؤدي في نهاية الأمر إلى درجة من المناعة تغيّر بشكل واضح من أعراض النوبة السريرية . ويكون ذلك واضحا في البالغين ، وأقل وضوحا في المراهقين وتلاميذ المدارس ، ولا يكون واضحا في فئات السن الصغيرة جدا باستثناء الأطفال الرضّع حتى حوالي سن ستة أشهر . وتحمي هؤلاء الأطفال جزئيا الأضداد antibodies المنقولة من الأم عبر المشيمة .

ويمكن أن ترتبط المناعة بنوع أو ذرية واحدة سائدة من طفيلي البرداء ، أو يمكن أن تقي جزئيا من آثار معظم أنواع طفيليات المرض . وعادة ترتد المناعة إذا أقام الشخص خارج منطقة التوطن لعدة سنوات . وإذا حدث ذلك فإن الخمج الجديد يكون وخيماً ويعالج

المريض بنفس طريقة علاج الفرد غير المنيع .

ومن ناحية أخرى يستجيب خمج من لديهم مناعة جزئية ، وخاصة البالغين المقيمين في مناطق التوطن ، بسرعة وبشكل جيد لمقرر المعالجة الكيميائية المعياري بجرعات مخفضة . ولكن يجب تذكّر أن درجة المناعة تقل بمرور الوقت حيث ينخفض انتقال المرض بدرجة كافية نتيجة لإجراءات المكافحة المكثفة . ويؤدي التراخي في هذه الإجراءات إلى عودة انتقال المرض بين السكان المحليين الذين يمكن أن يفقدوا مناعتهم جزئيا . ويعتبر هذا من الأهمية بمكان ، خاصة بالنسبة للرضع وصغار الأطفال .

وحيث إن الأدوية المضادة لحمض الفوليك لها مفعول بطيء مبيد للمتقسمات schizontocide ، كما أن مناطق المقاومة لهذه الأدوية غير معروفة بالتحديد ، فان العلاج بمركبات ٤ – أمينوكينولين يعتبر العلاج المناسب . وغالبا ما تكفي للبالغين جرعة واحدة مقدارها ٦٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين أو ٦٠٠ — ٨٠٠ مغ من قاعدة الأمودياكين لتخفيف حدة الأعراض والقضاء على الطفيليات . ويمكن استعمال الكينين (٥ر١ — ٢ مغ كجرعة كلية) أو الميباكرين (٣٠٠ — ٦٠٠ مغ) كبديل . كما يمكن إعطاء البروغوانيل (٣٠٠ — ٥٠٠ مغ) أو البيريميتامين (٥٠ مغ) في حالة عدم توافر أدوية أخرى . ويقتصر استعمال السلفوناميدات مع البيريميتامين على المناطق التي تتأكد فيها المقاومة لمركبات ٤ – أمينوكينولين .

البيلة الهيموغلوبينية البردائية
(حمى البول الأسود) وعلاجها

غالبا ما تصاحب هذه المتلازمة ، التي تشمل انحلال الدم الحاد ثم البيلة الهيموغلوبينية ، برداء المتصورة المنجلية المتوطنة . وتلاحظ هذه الحالة أساسا في الأشخاص غير المنيعين الذين لهم تاريخ سابق من النوبات السريرية المتكررة التي لم يتم علاجها علاجا كافيا أو لم تكبت بالكينين . وقد شاعت هذه الحالة في الماضي بين الأمريكيين والآسيويين والأوروبيين البالغين الذين وفدوا من مناطق غير موبوءة بالبرداء إلى مناطق شديدة التوطن . وعلى الرغم من ذلك كان أطفالهم أقل منهم تعرضا لهذه النوبات .

وكانت هذه الحالة نادرة الحدوث بين السكان البالغين الذين نشأوا في مناطق شديدة التوطن ، ولكنها كانت تحدث في بعض الأحيان عند انتقالهم من منطقة إلى أخرى ، كما كانت تحدث أحيانا بين أطفال السكان المحليين لاسيّما إذا كانوا يأخذون الكينين بشكل غير منتظم لعلاج المرضى أو كبته . والنوبة في الأطفال أقل حدة منها في البالغين .

ويحتمل أن يكون السبب في المرض حالة من الحساسية المفرطة التي تعزى إلى اصابة بالمتصورة المنجلية لم يتم كبتها تماما. وفي هذه الحالة من المحتمل لأي عامل غير عادي (نافض أو إنهاك أو إصابة ، الخ) أن يسبب انحلال الدم داخل الأوعية الدموية نتيجة لتكون أضداد antibodies ذاتية استجابة لبعض التغيرات المناعية وذلك في خلايا الدم الحمر المصابة بالطفيلي . وغالبا ما يكون انحلال الدم داخل الأوعية الدموية شديدا لدرجة أن عدد الكريات الحمر ينخفض بنسبة ٢٠ إلى ٥٠٪ في خلال ٢٤ ساعة . ويظهر الميتيمالبومين والهيموغلوبين في المصوّرة (البلازما) . ويحاول الكبد التعامل مع نواتج انحلال الدم فيرتفع تركيز البليروبين في مصل الدم مما يؤدي في البداية إلى تفاعل « فان دين بيرج » غير المباشر . ويظهر اليرقان بشكل واضح بزيادة تلف المتن parenchyma الكبدي . وتبدو على المرضى الذين يموتون في هذه المرحلة علامات آفات الكبد ، وصدمة الجهاز الدوري ، وقصور القلب .

وتشبه الأعراض السريرية المبكرة إلى درجة كبيرة أعراض نوبة وخيمة من برداء المتصورة المنجلية ، إلى أن تتبدّى مرحلة انحلال الدم بإفراز كميات صغيرة من البول الأحمر الداكن أو الأسود ذي التركيز العالي من الألبومين والمحتوي على راسب وفير من اسطوانات زجاجية ومحببة ، وظهارة epithelium وأصباغ دموية المنشأ . وعادة ما يُسبق ذلك ، في الحالات الوخيمة بحالة من الصدمة وانخفاض مفاجيء في درجة الحرارة . أما في الحالات الأقل حدة فتنقشع أزمة انحلال الدم ويصبح البول الذي يفرز بكميات تزداد تدريجيا رائقا بعد بضع ساعات أو يوم واحد .

وفي الحالات الوخيمة لحمى البول الأسود تظهر أعراض واضحة إلى حد ما تدل على وصول المرض إلى الكبد ، ويصحبها تضخم في الكبد ، وغثيان ، وقياء ، وإسهال ، ويرقان . ويحجب اليرقان فيما بعد شحوب اللون ، وتزداد سرعة النبض دائما بشكل مفرط كما يحدث انخفاض في ضغط الدم في المرضى المصابين بصدمة شديدة . ويقل إفراز البول ، ويزداد فقر الدم . ففي هذه المرحلة تكون الحالة العامة ، وعدد الكريات الحمر ، وحجم وطبيعة البول ، وجدول السوائل الذي يسجل المقدار المأخوذ والمفرز منها ، دلائل على الانذار المرضى ومؤشرات للعلاج . وإذا ما توقف انحلال الدم وكان مقدار السوائل المأخوذة كافياً ، تزول الصدمة بسرعة ويعود إفراز البول إلى طبيعته .

وتظهر عواقب معاودة انحلال الدم الشديد داخل الأوعية الدموية بشكل خاص في المرضى الذين يظلون في حالة حرجة لعدة أيام . ولا يرجع قصور الكليتين إلى انسداد النبيبات

بأصباغ الهيموغلوبين التي يرسبها البول الحمضي ، بل يرجع أساسا إلى إقفار **ischaemia** موضعي مما يؤدي إلى تلف الوحدات الكلوية nephrons . وإذا حدثت تغيرات كلوية وخيمة تؤدي إلى انعدام البول ، والقياء ، والنعاس بشكل ملحوظ ، يرتفع تركيز اليوريا في الدم بدرجة كبيرة ، مما قد يؤدي إلى الوفاة .

العـــلاج : الراحة التامة للمريض في السرير أساسية ، وفي المناطق النائية يفضل التمريض المنزلي على المخاطرة بنقل المريض إلى المستشفى . وقد يتعرض بعض المرضى لنوبة واحدة قصيرة من انحلال الدم بدون أية مضاعفات . وتستدعي الحالات الوخيمة استعادة كريات الدم الحمر وحجم الدم بواسطة نقل الدم ، ولكن مضاهاة الدم المنقول بعناية أمر أساسي ، لأن نمط الراصّات agglutinin يختلّ في هذه الحالات . ويجب مضاهاة كل من الكريات والمصورة (البلازما) مضاهاة متصالبة لكل عبوة دم يتم نقلها . وتحتاج الحالات الأقل حدة فقط إلى علاج التجفاف وفقد الكهارل electrolytes . والقياء عامل هام في حدوث هذه المضاعفات ، وقد يستلزم إعطاء محلول فيزيولوجي وغلوكوز حقنا . وينبغي تجنب الإفراط في نقل البلازما أو محاليل التسريب في الوريد وإثقال الجهاز الدوري بها . ويساعد فسفات البريدنيزولون (٤٠ ـــ ٦٠ مغ) حقنا في العضل على احتواء انحلال الدم ، ويكون رد الفعل سريعا في بعض الأحوال .

وتندر الطفيلمية parasitaemia في حالات انحلال الدم الشديد ، وغالبا ما تختفي . ولكن إذا تبين وجود طفيليات البرداء فإن الكلوروكين أو الأمودياكين يمثلان الاختيار الأفضل ولا يستبعد استعمال الكينين بحرص . ومن الناحية العملية يكون المريض في حالة فشل كلوي حاد عندما تقل كمية البول عن ٤٠٠ مل يوميا ، ويرتفع تركيز اليوريا إلى أكثر من ١٦ ميليمول/لتر . ولذلك ينبغي حفظ سجل لما يؤخذ ويفرز من سوائل على امتداد ٢٤ ساعة ، وتعيّن الكثافة النوعية للبول في كل عينة . وإذا احتفظ بجزء من كل عينة من البول ، فإن هذه السلسلة تعطي مؤشرا على مدى تقدم حالة المريض . ويجب رصد تركيز اليوريا فى البلازما وتركيز مضاد البرداء إن أمكن . وإذا اقترب تركيز اليوريا في البلازما من ٣٣ ميليمول/لتر ، يتعين إجراء ديال dialysis كلوي . وإذا تعذر ذلك فلابد من إجراء ديال صفاقي peritoneal dialysis . وقد جرت محاولة لاستخدام طرائق متنوعة للعلاج مثل مضادات سمّ الثعابين ، وحمض الاسكوربيك بجرعات كبيرة ، وحقن هدروكلوريد البروكايين في السويقات الكلوية **renal pedicles** ، ولكن كانت النتائج غير مؤكدة . وربما يكون ضرر مدرّات البول وقلونة alkalinization الدم أكثر من نفعها . وبعد شفاء المريض من نوبة حمى

البول الأسود قد يؤدي العلاج الشفائي المضاد للبرداء والوقاية المستمرة إلى الحيلولة دون معاودة المرض .

الآثـار الضـارة لمضـادات البـرداء[٧]

الكـيـنـين

لا يحدث الاستعمال السريري clinical للكينين تأثيرات خطيرة إلا نادرا ، وذلك إذا كان تركيز الدواء في المصّورة (البلازما) يقل عن ٥ مغ/ل . ومن بين الآثار الجانبية التي تلاحظ أحيانا عند أخذ جرعة يومية تبلغ ٦٠٠ ــ ١٥٠٠ مغ ، الدُّوار والصداع وضعف السمع وطنين الأذن والغثيان . ويمكن حدوث ارتعاش وخمود وغشاوة في النظر في الأيام الأولى من تعاطي الدواء ، ولكن هذه الأعراض (المعروفة بتسمم الكينا cinchonism) عادة ما تكون عابرة وتختفي دون أي أثر . ولكنها قد تكون غير محتملة لدى بعض الأفراد وخاصة النساء لدرجة توجب استبدال الكينين بعلاج آخر .

ويبدو أن الأطفال يتحملون الجرعة النسبية من الكينين بالفم أفضل نسبيا من تحمّل البالغين .

وليس هناك أي دليل على أن الكينين يسبب العقم عند النساء أو أنه يضعف الرغبة الجنسية عند الرجال . كذلك لا يؤثر الكينين على الحمل إلا إذا أُخِذ عمداً بجرعات سامة ، وحتى في هذه الحالة تعزى الآثار الناتجة إلى التسمم العام وليس إلى تأثير نوعي للدواء على الرحم .

والتحساس الذاتي idiosyncrasy للكينين معروف إلا أنه نادر الحدوث . فمن المعروف أن جرعة واحدة من الكينين قد تسبب الطفح الجلدي الشروي أو الحمامي المصحوب بحكة شديدة ، والنزيف تحت الجلدي أو تحت المخاطي ، ووذمة الجفون أو الأغشية المخاطية أو الرئتين ، وربما الوهط . ويمكن أن يصاب المريض بحمى غير ذات علاقة بالطفيلمية parasitaemia وذلك أثناء العلاج بالكينين إذا كان المقرر العلاجي طويل الأمد . وتظهر هذه الحمى عادة بعد مرور حوالي أسبوع على بداية العلاج ، ثم تنخفض في خلال يوم أو يومين بعد وقف تعاطي الدواء . ويمكن أن يتسبب الكينين أيضا في البيلة الهيموغلوبينية أو

(٧) سبق أن ذكرت أهم النقاط المتعلقة بتحمل المركبات المضادة للبرداء الشائعة الاستعمال وسمّيتها وموانع استعمالها في الفصل الثالث . وفي هذا القسم استعراض مفصل لبعض الجوانب ذات الصلة بالموضوع .

انعدام البول anuria (وليس لهذه الأمراض علاقة بمرض البرداء نفسه) وذلك في بعض حالات التحساس الذاتي أو الجرعات المفرطة في حالات نادرة .

وإذا زيدت الجرعة اليومية للكينين بإفراط أو إذا حدث تسمم عرضي ، أصبحت هذه الأعراض أكثر وضوحا . وأكثر ما ينذر بالخطر هو الغمش amblyopia الذي يحدث بشكل مفاجيء خلال ساعة من أخذ جرعة كبيرة . وفي بعض الأحيان فقط تحدّ هذه الحالة من مجال البصر ، ويشفى المريض في معظم الأحوال من الغمش إلا أن التحسن يكون شديد البطء . كما يحتمل حدوث ضعف خطير في السمع . وقد لوحظ حدوث صمم لدى أطفال الأمهات اللائي تعاطين جرعات سامة من الكينين .

ويثير التسمم بجرعة أكبر من ٣ غرامات قلقا شديدا بالرغم من تسجيل بعض حالات الشفاء بعد أخذ جرعات تصل إلى ١٠ غرامات أو أكثر .

ومن بين الآثار السامة الخطيرة الناتجة عن حقن الكينين بإهمال أو بإفراط ، تعتبر الآثار الناجمة عن الحقن السريع في الوريد ذات أهمية خاصة ، وذلك لأن الحقن السريع في الوريد يمكن أن يسبب انخفاضا في ضغط الدم ، وإحصارا مفاجئا للقلب ، ورجفانا بطينيا ، وقد ينتهي الأمر بالوفاة .

ويتمثل علاج التسمم الحاد بالكينين في مداواة انخفاض ضغط الدم باستعمال الأدوية المنعشة ، مثل الأدوية الأمينية الأدرينالية الفعل . وتوصف الأدوية الموسّعة للأوعية مثل نترات الأميل أو مشتقات حمض النيكوتينيك لعلاج الغمش الناجم عن الكينين . وفي حالة الاشتباه في التحساس الذاتي للكينين يمكن التأكد من ذلك بإجراء الاختبارات الجلدية المناسبة .

ولعلاج التسمم الحاد بالكينين المأخوذ بالفم ، يُجرى غسيل للمعدة باستعمال محلول سلفات المغنسيوم ، على أن يترك بعض هذا المحلول في المعدة[٨] . ويحتاج علاج الصدمة وانخفاض ضغط الدم والخمود المركزي وتوقف التنفس والقلب إلى إجراء التنفس الصناعي ، وإعطاء الإفدرين والأمفيتامين والمحاليل الوريدية . ويقل احتمال الوفاة بشكل عام إذا أمكن الإبقاء على المريض حيا لمدة ٢٤ ساعة . ولعلاج اضطرابات البصر يُقترح استعمال أدوية

(٨) بعد السحب الأوّلي لمحتويات المعدة يجرى الغسيل في كل مرة باستعمال ٢٥٠ مل من محلول يحتوي على ١٠٠ غ من سلفات المغنسيوم لكل لتر ماء ، ويتم إدخال هذا المحلول وسحبه بالتبادل . ويمكن أن يؤدي استعمال كميات أكبر من ٢٥٠ مل إلى الضغط على البواب وإبقائه مفتوحا . وينصح بترك جرعة مسهّلة تبلغ ١٥ ــ ٣٠ غ من سلفات المغنسيوم في المعدة (حوالي ١٥٠ ــ ٢٥٠ مل من المحلول) .

متنوعة مثل ٥٠ ــ ٢٠٠ مغ من حمض النيكوتينيك ، أو ٣٠ ــ ٦٠ مغ من البابافرين . وفي بعض الحالات كان لحقن ١٠٠ مغ من نيتريت الصوديوم نتائج هامة . ولا يجب أن تعطى هذه المواد للمريض وهو في حالة صدمة . واستُعْمِلَ أيضا نيتريت الأميل بالاستنشاق ، والأتروبين حقنا تحت الجلد . وقد نجح الإحصار الثنائي bilateral block للعقدة العصبية النجمية ، ولكن لابد أن يجرى هذا التدخل بواسطة أحد المتخصصين .

وهناك أدلة على أن الجرعات الكبيرة أو حتى الصغيرة من الكينين يمكن أن تعجل البيلة الهيموغلوبينية في الأشخاص الذين يعانون من اصابة بالمتصورة المنجلية ، والذين تعرضوا بعض الوقت لاصابات متكررة. ومازال الغموض يحيط بكيفية حدوث انحلال الدم ، إلا أنه يمكن إرجاعه إلى عملية مناعة ذاتية يثيرها الكينين بطريقة ما.

البريماكين ومركبات ٨ ــ أمينوكينولين الأخرى

بمجرد اكتشاف الباماكين (أول مركب في هذه السلسلة) عرفت ردود الفعل المؤذية لهذا الدواء . وهي تشمل الغثيان ، والقياء وآلام المعدة ، والزراق ، والدوار ، وفقر الدم الانحلالي . وعند إعطاء جرعات كبيرة ، فإنها تؤدي إلى ندرة المحببات agranulocytosis .

ويقل حدوث هذه الآثار بعد تعاطي البريماكين والأدوية الحديثة الأخرى من مركبات ٨ ــ أمينوكينولين . وقد أدت الخبرة السريرية العامة في مجال استعمال هذه المركبات إلى تعاطي كميات صغيرة نسبيا من البريماكين . وبينت النتائج أنه يمكن إعطاء جرعة يومية تبلغ ١٥ مغ بالفم للبالغين بشكل مأمون لمدة أسبوعين دون الحاجة إلى إشراف طبي . ويمكن إعطاء جرعات أكبر ــ ٣٠ مغ لمدة أسبوعين ــ لمعظم المرضى المدركين للآثار الجانبية المحتملة للدواء ، والذين يستطيعون تقدير الوقت المناسب لوقف تعاطيه . وقد دلت دراسات أخرى (أجراها الفنج وفريقه) على أن الاستعمال المتقطع للبريماكين (لفترات فاصلة مدتها أسبوع) بدلا من الاستعمال اليومي يمكن أن يحد من انحلال الدم الناتج عن استعمال هذا الدواء . ففي سكان تايلند مثلا يمكن أن تؤدي جرعة واحدة من القاعدة مقدارها ٤٥ مغ إلى انحلال ما يقرب من ٢٠٪ من الكريات الحمر في مجرى الدم . ولكن الكريات الأحدث التي تتكون في الأنسجة المكونة للدم تحل محل هذه الكريات في خلال أيام قليلة . وبناء على ذلك فإن تحمل جرعة واحدة من ٤٥ مغ أسبوعيا أفضل من جرعة يومية تبلغ ١٥ مغ من البريماكين .

ويعد انحلال الدم الناتج عن البريماكين ، الأثر السمّي الرئيسي على الكريات الحمر في

بعض الأشخاص ، لاسيما من يعانون من عوز في إنظيم نازعة هدروجين ٦ ــ فسفات الغلوكوز G6PD ، وهو إنظيم أساسي في التحكم في مسار فسفات البنتوز في استقلاب (أيض) الغلوكوز . ونقص هذا الإنظيم في الكريات الحمر يجعلها أكثر قابلية للتلف بالأكسدة وبالتالي تكون سهلة الانحلال . ويوجد هذا القصور الإنظيمي الوراثي في حوالي ١٠٪ من زنوج أمريكا ، وحوالي ٢٠٪ من زنوج غرب أفريقيا ، ولكنه شائع أيضا بين مجموعات سكانية أخرى في أفريقيا وآسيا وجنوب أوروبا وشرق البحر المتوسط . وهناك حوالي مائة مليون نسمة يعانون من عوز في هذا الإنظيم .

ولعوز نازعة هدروجين ٦ ــ فسفات الغلوكوز G6PD نمط وراثي سائد إلى حد ما ، ومرتبط بالجنس ، وهو يظهر تماما في الذكور نصفيّي الزيجوت hemizygous . ومن ناحية أخرى فهو يظهر بشكل جزئي فقط في الإناث غيريات الزيجوت heterozygous .

وهناك شكلان مختلفان للإنظيم أحدهما سريع الحركة في الرحلان الكهربائي electrophoresis (أ) والآخر بطيء الحركة (ب) . ويوجد عوز في النوع الأول عند الأشخاص ذوي الحساسية للبريماكين وخاصة الزنوج ، بينما يوجد عوز في النوع (ب) عند بعض الزنوج والبيض . ويمكن أن تظهر علامات سريرية لانحلال الدم في الأطفال البيض الذين يعانون من عوز في هذا الإنظيم دون أن تنجم عن الدواء . وعند البالغين الذين يعانون من هذا الخلل الإنظيمي يحدث انحلال الدم عند تعاطي بعض الأدوية ، ويعدّ من بينها البريماكين والسلفونات والسلفوناميدات والنيتروفيران ومضادات الحمى والمسكنات ، هي الأكثر شيوعا . ويمر التأثير الانحلالي في الدم بثلاث مراحل : (١) انحلال حاد للكريات الحمر مصحوب بدور كمون يمتد من يوم إلى ثلاثة أيام ، يتبعه انخفاض في تركيز الهيموغلوبين وشيء من البيلة الهيموغلوبينية، (٢) مرحلة شفاء يزيد خلالها عدد الكريات الشبكية ويتوقف انحلال الدم، (٣) مرحلة توازن وفيها لا يحدث انحلال الدم بالرغم من تعاطي الدواء ، إلا أن عمر الكريات الحمر يصبح أقصر ، ويتم تعويض هذه الكريات بالزيادة في سرعة تكوينها .

وهناك علامات هامة تنذر بحالة المرض فيما بعد . وبالإضافة إلى تجنب الأدوية التي تسببها فلا داعي لاستخدام علاج آخر . ويجب التأكيد على احتمال حدوث تفاعلات انحلال دم تراكمية عند الأشخاص الذين يعانون من عوز في إنظيم نازعة هدروجين ٦ ــ فسفات الغلوكوز G6PD ويتعاطون عدة أدوية (مثل السلفوناميدات ومضادات الحمى) .

ولعلاج البرداء في المرضى الذين يعانون من هذا الخلل الإنظيمي يجب أن لا تزيد الجرعة اليومية للبريماكين عن ١٥ مغ ، كما يجب عدم إعطاء البريماكين بنظام الجرعات التقليدي مع الميباكرين أو الكلوروكين أو الأمودياكين . كذلك لابد من إجراء تحاليل يومية للبول والدم لمتابعة التأثير الانحلالي في الدم . ويمكن تشخيص العوز في إنظيم نازعة هدروجين ٦ ــ فسفات الغلوكوز عن طريق فحص فلم من الدم ، ويظهر هذا الفحص وجود أجسام هاينز أثناء المرحلة الأولى من انحلال الدم . ويشار باستخدام اختبار بسيط للتحري screening مبني على اختزال أزرق المثيلين ، وذلك كلما تم التخطيط لاستعمال البريماكين على نطاق واسع[٩] . ويؤدي تعاطي البريماكين إلى درجة من انحلال الدم في الأشخاص البيض الذين يعانون من عوز في هذا الإنظيم وذلك بدرجة أكبر من ذوي البشرة الداكنة .

وينبغي وقف تعاطي الدواء عندما يصبح لون البول قاتما ، أو يحدث انخفاض مفاجىء في تركيز الهيموغلوبين . ويمنع استعمال البريماكين في علاج مرضى البرداء الذين يعانون من بعض الأمراض مثل التهاب المفاصل الرثياني ، أو الذأب الحمامي ، أو الذين يتعاطون أدوية كابحة لنشاط النقي (النخاع العظمي) .

ولعلاج التسمم بالبريماكين ، سواء المزمن أو الحاد ، يعطى حمض الفولينيك بجرعات تبلغ ١٠ ــ ٢٠ مغ يوميا .

الميباكرين

سوف تُذكر الآثار المؤذية لهذا الدواء باختصار نظرا لندرة استعماله حاليا في الوقاية من البرداء أو علاجها ، وحيث تستعمل بدلا منه على نطاق واسع أدوية أخرى أقل سمية .

يسبب الميباكرين عند تعاطيه للوقاية اصفرارا في الجلد ، وانصباغا قاتما لبعض الأغشية المخاطية . ويسبب استعماله للوقاية أو العلاج ، الغثيان والقياء وغشاوة العينين والمعص البطني والإسهال . ويحتمل حدوث آفات متنوعة في الجلد بسببه مثل الحزاز المسطح والتهاب الجلد التقشري . وقد سُجّل حدوث فقر دم لاتنسّجي في حالات نادرة . وحدثت أيضا إثارة ذهنية ونوبات اختلاجية وهوس واكتئاب في عدد من الحالات ولكنها كانت عابرة بشكل عام .

ولم تلاحظ علاقة واضحة بين جرعة الميباكرين وحدوث آثار ضارة على الجهاز العصبي المركزي

---

(٩) انظر سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٣٦٦ لسنة ١٩٦٧ ، تقرير لمجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية بعنوان : Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate-dehydrogenase

وينبغي التأكيد على أن حقن الميباكرين في العضل في الأطفال يعد بشكل خاص اجراء خطيرا يؤدي إما إلى الوهط والوفاة أو إلى آثار تنتهي بخلل في المخ مدى الحياة .

ويمنع استعمال الميباكرين عند تعاطي مركبات ٨ ــ أمينوكينولين في نفس الوقت . كذلك لا ينصح باستعمال هذا الدواء لعلاج المرضى الذين يعانون من السفلس العصبي . ومازال استعمال الميباكرين ممكنا في علاج بعض أمراض الدودة الشريطية أو داء الجيارديات .

الكلوروكين ومركبات ٤ ــ أمينوكينولين الأخرى

عُرفت الآثار المؤذية لهذه السلسلة من المركبات ، أساسا عن طريق الخبرة بالكلوروكين وهو أكثرها استعمالا . وقد أجريت دراسات كثيرة على حيوانات التجارب قبل السماح باستعمال أي من هذه الأدوية في الانسان . ويبدو أن الفروق بين هذه الأدوية من حيث السمية الحادة في الحيوانات ليست بكبيرة . وسمية الكلوروكين في الكلاب أكبر من سمية الأمودياكين بينما يبدو الأموبيروكين أقل سمية من الأمودياكين . وأقل الأدوية الأربعة سمية هو الهدروكسي كلوروكين .

وقد أجريت حديثا سلسلة من الدراسات الجديدة على الآثار السامة طويلة الأمد لهذه الأدوية وذلك عند اكتشاف قيمة مركبات ٤ ــ أمينوكينولين بجرعات كبيرة في علاج التهاب المفاصل الرثياني ، وأكدت نتائج هذه الدراسات بدرجة كبيرة ما تم التوصل إليه من نتائج أثناء علاج البرداء في الانسان .

وترتبط الآثار المؤذية لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين في الانسان بشكل عام ، بجرعة الدواء وطريقة تعاطيه . والآثار المؤذية للكلوروكين والأمودياكين والهدروكسي كلوروكين ضعيفة ونادرة الحدوث إذا استعملت هذه الأدوية بالجرعات التقليدية للبالغين التي تستعمل لعلاج البرداء الحادة **(الجدول ٧ بالصفحة ١٦٣) أو لكبت البرداء (الجدول ٩ بالصفحة ١٨٠).** ويمكن حدوث غثيان وقياء إذا ما أخذت هذه الأدوية والمعدة فارغة . وقد أبلغ عن حدوث حكة في راحة اليدين والكعبين وفروة الرأس . وكذلك يحدث الصداع أحيانا والغشاوة المؤقتة التي تسببها صعوبة تكيّف العينين . وتختفي هذه الأعراض المرتبطة بشكل عام بالمقرر العلاجي الكامل عند وقف العلاج . وتشمل الآثار الجانبية الأخرى التهاب الجلد الأرجي الضوئي ، وانصباغ الجلد وقلة الكريات البيض ، وابيضاض الشعر ، وندرة المحببات بشكل استثنائي .

ويتحمل المرضى البالغون جيدا حقن الكلوروكين في الوريد أو العضل بالجرعات العادية وهي ٢٠٠ ـــ ٣٠٠ مغ من القاعدة . ولكن حقن جرعات الكلوروكين حتى المعدلة منها في الأطفال يمكن أن يؤدي أحيانا إلى آثار خطيرة على الجهاز العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي . ولا يجب حقن الكلوروكين في عضلات الأطفال إلا للضرورة القصوى . وفي هذه الحالات تقسّم الجرعة إلى قسمين أو ثلاثة أقسام . كما أن الحقن في أوردة الأطفال غير مناسب أيضا . ويبدو أن الهدروكسي كلوروكين أو الأموبيروكين أكثر سلامة ، إلا أن الخبرة بهما محدودة .

ويحدث التسمم الحاد نتيجة لتعاطي الكلوروكين ومركبات ٤ ـــ أمينوكينولين الأخرى بالفم إذا أخذت جرعة تبلغ ١٫٥ ـــ ٢ غ مرة واحدة . ونصف هذه الجرعة قاتلة بالنسبة للأطفال . أما أعراض التسمم بالكلوروكين المأخوذ بالفم فهي الصداع والغثيان والإسهال والدوار وضعف العضلات وغشاوة العينين . ويمكن أن يحتوي البول على كريات حمر وألبومين واسطوانات دموية . وتشمل إجراءات الإنقاذ إزالة الدواء الذي ابتلع وذلك بغسيل المعدة وإعطاء المقيّئات . وعند حدوث انخفاض في نشاط الأعصاب المحركة الوعائية ، وتوقف حاد للتنفس والقلب ، وقصور في الدورة الدموية يجب إعطاء العلاج المبيّن تحت الكينين . وإذا كان إفراغ البول كافيا يعطى ٢ ـــ ٤ لترات من السوائل يوميا للإسراع في إفراغ الدواء في البول . ويمكن زيادة حموضة البول بإعطاء ٠٫٥ غ من حمض الأسكوربيك للمريض بالفم كل ٤ ساعات .

والآثار الضارة للجرعات الكبيرة من الكلوروكين (٢٥٠ ـــ ٧٥٠ مغ يوميا) محل اهتمام شديد الآن ، وذلك بالنسبة للعلاج المديد لأمراض النسيج الضام . ويعدّ الإضرار بالعينين أهم أنواع الأضرار السمية وأكثرها شيوعا ، ويشمل هذا الضرر حدوث آفات بالقرنية (التهابات القرنية النقطي) وتعتّم بالعدسة . والأكثر خطورة من ذلك ، لعدم القدرة على إبطاله ، هو ترسب الكلوروكين على الشبكية . وهذا النوع الأخير من الاضطراب الشبكي يظهر ببطء وبشكل غير واضح ويمكن ألا يكتشف إلا بعد مرور بعض الوقت على وقف تعاطي الدواء . وقد أبلغ عن حدوث هذا الضرر في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن ٥٠ سنة غالبا ، والذين بلغت عندهم الجرعة التراكمية للكلوروكين خلال عدة سنين من العلاج أكثر من ١٠٠ غ . ومع ذلك فقد حدث هذا الضرر في حالات كان ما أخذ فيها من الكلوروكين أقل من هذا القدر . وجدير بالتأكيد أن جرعات الكلوروكين المستعمل في علاج التهاب المفاصل الرثياني تفوق عدة مرات الجرعات المستعملة في العلاج أو الوقاية من البرداء على المدى الطويل .

ومنذ الأربعينات يعتبر استعمال الكلوروكين بجرعة تبلغ ٣٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا في أنحاء كثيرة من العالم أفضل نظام واق مضاد للبرداء ، باستثناء المناطق التي ظهرت فيها مقاومة المتصورة المنجلية لهذا الدواء . وقد أكد الفرنسيون دائما الوقاية بالكلوروكين في مناطق البرداء أثناء مواسم الانتقال الشديد للمرض بجرعة يومية تبلغ ١٠٠ مغ وهي تعادل ٦٠٠ ـــ ٧٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا .

وخلال الأعوام الثلاثين الماضية أبلغ عن سمية الكلوروكين المستعمل في الوقاية من البرداء في حدود ضيقة بدرجة ملحوظة . وكانت السمية مرتبطة دائما بالزيادة الكبيرة في الجرعة . وبعدما أصبحت المشاهدات التي تربط بين علاج الأمراض الكولاجينية بالكلوروكين ، والآثار الضارة بالنظر معروفة على نحو أفضل ، زاد الاهتمام بدراسة آثار الاستعمال المديد لهذا الدواء مما أدى إلى اتخاذ عدد من الأحكام التي لم يكن لها دائما أساس سليم .

وقد توصلت الدراسات الحديثة التي أجريت على مرضى التهاب المفاصل الرثياني الذين يتناولون جرعات كبيرة من الكلوروكين إلى أن احتمال حدوث تلف شبكي سمي ناتج عن الكلوروكين ضئيل أو منعدم حتى بالنسبة للعلاج المديد ، شريطة أن تقل الجرعة اليومية عن ١٥٠ مغ من القاعدة لمدة ١٠ أشهر في السنة ، أي تبلغ الكمية المأخوذة سنويا حوالي ٥٠ ـــ ٥٥ غ من قاعدة الكلوروكين . وقد بينت نتائج هذه الدراسة أن الجرعة المعتادة من الكلوروكين للوقاية من البرداء (٣٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا) والتي تعادل حوالي ١٥ غ في السنة تقع في نطاق حدود الأمان بشكل عام لمدة لا تقل عن سنتين إلى ثلاث سنوات . ويمكن حتى تبرير استخدام جرعات أكبر من الدواء تصل إلى ٧٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا في المناطق الموبوءة بالبرداء بشدة ، ولكن المخاطرة تصبح أكبر . ويجمع الخبراء حاليا على أن الحد الأقصى للجرعة التراكمية المتحملة من الكلوروكين هي ١٠٠ غ من القاعدة ، ويقابل ذلك ٣ ـــ ٦ سنوات من الوقاية المستمرة (للبالغين) تبعا للجرعة الأسبوعية . ومع ذلك تدل بعض التقارير الواردة من غرب أفريقيا على أن الاستعمال العشوائي للكلوروكين بدون المشورة الطبية ليس نادرا . وقد أدى استعمال جرعات كبيرة من هذا الدواء على مدى سنوات إلى حالات من تلف الشبكية بين بعض الأفريقيين ، الذين تساعد شبكياتهم الملونة بشدة على الاحتفاظ براسب الكلوروكين . ففي هذه الحالات ، وأيضا في حالات فردية لمرضى معرضين لتأثير عوامل أخرى مثل الحساسية المفرطة ، واستعمال أدوية أخرى في نفس الوقت كالمهدئات والصادات antibiotics لابد من توخي الحرص في استعمال الكلوروكين ومركبات ٤ ـــ أمينوكينولين الأخرى في الوقاية من البرداء لأمد طويل .

مركبات ثنائي الغوانيد (البروغوانيل والكلورغوانيد)

جرت دراسة المركبات الأساسية في هذه السلسلة (البروغوانيل والكلوربروغوانيل) باستفاضة في عدد كبير من حيوانات التجارب . وبالرغم من تغيّر النتائج تبعا لنوع الحيوان ، إلا أن التحمل العام لهذه الأدوية كان جيدا بدرجة ملحوظة . وقد أكدت هذه النتائج تماما تجارب سريرية وميدانية أجريت على متطوعين ، وأدّى تعاطيهم جرعات يومية تفوق كثيرا الجرعات المستعملة عادة ، إلى حدوث تأثيرات طفيفة على الجهاز الهضمي ، وبالتالي فنادرا جدا ما تحدث آثار جانبية نتيجة لتعاطي الجرعات المتفق عليها عموما وهي ١٠٠ ــ ٢٠٠ مغ من البروغوانيل يوميا ، أو ٢٠ مغ من الكلوربروغوانيل مرة أسبوعيا . ومع ذلك يمكن أن يعاني بعض الأشخاص من فقد الشهية أو متاعب بطنية أو غثيان . وقد أدى تناول جرعات كبيرة من البروغوانيل إلى حدوث بيلة دموية .

ولقد استعمل السيكلوغوانيل ــ وهو ثنائي هدروتريازين مستقلب الكلوروغوانيد ــ في شكل ملح حمض البانويك ، كدواء مستخزن مضاد للبرداء في أكثر من ١١٠٠٠ شخص ، تلقوا كمية تصل إلى ٣ حقن من هذا المستحضر في العضل يفصل بينها حوالي ٣ أشهر . وقد حدثت ردود فعل موضعية في موضع الحقن في حوالي ١٤٪ من الأشخاص المعالجين . ولكن تحسين طريقة الحقن بالعضل أدى إلى انخفاض كبير في حدوث الخراجات العقيمة وتكوين الجيوب . وقد لوحظ وجود جسوء طفيف وإيلام عند اللمس في حوالي ١٠٪ من المرضى . وأبلغ عن حدوث آثار جانبية مثل الشرى urticaria والطفح الجلدي والحكة في ٥ ــ ١٠٪ من الحالات . ولم يلاحظ مفعول أكيد مضاد لحمض الفوليك أو أية آثار ماسخة .

مركبات ثنائي أمينوالبيريميدين (البيريميتامين وثلاثي الميتروبريم).

أظهرت دراسات أجريت على سمية البيريميتامين في حيوانات التجارب فروقا بين الآثار المؤذية الحادة والطويلة الأجل . وقد تأكد هذا بدرجة كبيرة في الانسان .

وقد لوحظ حدوث التسمم العارض بالبيريميتامين بشكل رئيسي في أطفال صغار ابتلعوا ٤ ــ ١٠ أقراص (١٠٠ ــ ٢٥٠ مغ) من الدواء . وأعراض التسمم هي الاختلاج ، وفقد الوعي ، والوهط ، وعادة ما تكون النتيجة وفاة الطفل . وقد قلت الآن كثيرا خطورة بلع الأطفال لهذه الأقراص وذلك بتقديم الدواء في عبوات جديدة لا يستطيع الطفل الصغير فتحها بسهولة .

وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على تعاطي البيريميتامين لمدة طويلة أن البالغين يتحملون جرعات تبلغ ١٠٠ مغ أسبوعيا لمدد تصل إلى ثلاثة أشهر .

وقد لوحظ تحمل الجرعة التقليدية التي تبلغ ٢٥ مغ مرة أسبوعيا جيدا لمدة ٦ أشهر أو يزيد . ولكن إعطاء جرعات يومية تبلغ ٢٥ مغ لمدة ٧ أسابيع أدى إلى فقر الدم ضخم الأرومات في نسبة كبيرة من البالغين ، وتحسنت الحالات بسرعة بعد وقف العلاج . ويبدو أن الجرعة العادية التي تبلغ ٢٥ مغ مرة أسبوعيا مأمونة بشكل عام لمدة طويلة . وفي البلدان الحارة ، حيث يقترن فقر الدم بالحمل دائما ، يؤدي التعاطي اليومي لـ ١٠ ـــ ١٥ مغ من حمض الفولينيك (مزيج رَزيم racemic mixture) إلى عدم حدوث أي تغيرات هامة قد تطرأ على دم النساء اللاتي يتعاطين البيريميتامين أسبوعيا أو بمقتضى أي نظام آخر .

وينبغي تذكر أن البيريميتامين يعطى بجرعات كبيرة (٢٥ ـــ ٥٠ مغ) يوميا لمدة شهر تقريبا في علاج داء المقوّسات الحاد . ويحتمل أن يسبب هذا العلاج اضطرابات في المعدة والأمعاء ، وتقرحا في الفم ، وسقوط الشعر الخ . ومن الضروري علاج أي آثار سمية تصيب الدم في هؤلاء المرضى .

ويعالج التسمم العارض الحاد بالبيريميتامين (في الأطفال بشكل أساسي) بغسيل المعدة أولا . ويتم التحكم في الاختلاج بإعطاء ٥ ـــ ١٠ مغ من الديازيبام بالحقن البطيء في الوريد أو في العضل . ويقلل تعاطي ١٠ ـــ ٢٠ غ من حمض الفولينيك يوميا أو ١٥ مغ من فولات الصوديوم يوميا من الآثار المؤذية على جهاز تكوين الدم ، ويمكن أن يقي منها تماما .

ويستعمل ثلاثي الميتوبريم عادة مع السلفوناميدات . ويبدو أن آثار التعاطي الطويل الأجل لثلاثي الميتوبريم (١٠٠ مغ يوميا) مع السلفاميتوكسازول تظهر بعد حوالي شهر أو أقل من ذلك أحيانا . ويمكن أن يحدث خمود في نخاع العظام بالإضافة إلى تغيرات الدم المصاحبة لذلك ، والتي ربما تحدث أثناء الحمل أو في كبار السن ، ويجب معالجة هذه الآثار بتعاطي حمض الفولينيك .

وبالرغم من ثبوت حدوث تشوهات نتيجة لاستعمال جرعات كبيرة من البيريميتامين وثلاثي الميتوبريم في الفئران الحوامل ، إلا أنه لا يوجد دليل على أن الجرعات التقليدية لهذه الأدوية ، المستعملة في المعالجة الكيميائية للبرداء ، لها أثر ضار على النساء الحوامل أو أطفالهن .

السلفونات والسلفوناميدات

السلفونات الهامة الرئيسية في المعالجة الكيميائية للبرداء هي الدابسون والأسيدابسون وثنائي فورميل الدابسون . ولكن الجانب الأكبر من المعلومات الخاصة بسمية هذه السلسلة من المركبات بالنسبة للانسان تم الحصول عليها باستخدام الدابسون . وقد بيّنت بعض الدراسات الأولى أن أعلى جرعة يومية يمكن تحملها هي ٢٠٠ مغ ، وأن تناول جرعات أكبر قد يسبب عادة تأثيرات في الدم مع فقر الدم . وقد حدث التهاب جلدي والتهاب كبدي لمرضى يتعاطون ١٠٠ مغ من الدابسون يوميا . كما بيّنت دراسات تالية أن الدابسون يسبّب انحلال الدم في الأشخاص الذين يعانون من عوز في إنظيم نازعة هدروجين ٦ — فسفات الغلوكوز G6PD ، إذا ما أخذ بجرعات تبلغ ٥٠ مغ يوميا . وقد أدى تعاطي ٢٥ مغ يوميا من الدواء إلى الميثيموغلوبينيمية وانحلال الدم في بعض هؤلاء الأشخاص . ولوحظ حدوث ندرة المحببات بعد استعمال مقرر علاجي بالدابسون دام عدة أشهر في ١٦ مريضا شديدي الحساسية ، توفى منهم ثمانية .

أما الآثار الجانبية الأخرى التي تحدث أحيانا فهي الغثيان ، والقياء ، والصداع ، والأرق ، وغشاوة العينين .

وهناك دراسات كثيرة تناولت الآثار المؤذية للسلفوناميدات قصيرة المفعول ، وهي تشمل في المقام الأول الطفح الجلدي ، والاضطرابات المعدية المعوية (الغثيان ، والقياء ، واليرقان البسيط) . ويمكن أن يكون الطفح الجلدي من النوع الشروي أو الحمامي أو البقعي الحطاطي أو الحصبي الشكل أو الفرفوري . وقد ثبت حدوثه في كل الفئات العمرية . وهناك أثر ضار خطير ولكنه لحسن الحظ نادر الحدوث وهو مرض ستيفنسن — جونسون (الحمامي المتعددة الأشكال الكبرى) الذي يتمثل في الحمى ، والتهاب الزور ، وآلام الصدر والمفاصل ، وآفات متنوعة في الجلد والأغشية المخاطية ، يتلوها أحيانا انحلال تسممي لخلايا الجلد الميتة ، أو متلازمة ليل ، وفيها تتكون نفطات blisters رخوة كبيرة ويبلغ معدل الوفيات الناجمة عن ذلك حوالي ٢٥٪ . ولوحظت أيضا تفاعلات في الدم تمثلت في قلة عدد المحببات granulocytopenia ، أو ندرتها agranulocytosis ، وفقر الدم اللاتنسجي ، والفرفرية الناجمة عن قلّة الصفيحات . ويبدو أن أي تعاط لمدرات البول (مركبات التيازيد والفروسيميد) قبل تناول السلفوناميدات أو معها يمكن أن يؤدي بصورة خاصة لانخفاض عدد الصفيحات الدموية .

وتشترك السلفوناميدات مع الأدوية الأخرى في طرق الاستقلاب (الأيض) العامة ومواضع الارتباط ببروتين المصوّرة (البلازما) ، وبذلك فهي تؤازر مفعول التولبوتاميد . ويمكن أن يؤدي ذلك إلى نقص في سكر الدم لدى مرضى السكر الذين يتعاطون علاجا بالفم . وتنافس السلفوناميدات البليروبين على مواضع الارتباط في البلازما . وفي بعض الأحيان يسبب إعطاء هذه الأدوية في الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل التعجيل بحدوث أو استفحال اليرقان النووي kernicterus عند الوليد .

وتكمن الفائدة الأساسية لاستعمال السلفوناميدات في المعالجة الكيميائية للبرداء في المركبات المديدة المفعول مثل السلفالين والسلفاميتوكسي بيريدازين والسلفادايميتوكسين والسلفادكسين ، ويتراوح العمر النصفي لهذه الأدوية في البلازما بين ٤٠ و ٢٠٠ ساعة (انظر الجدول ٥) .

ولابد من التسليم بأن التقارير الخاصة بالآثار المؤذية للسلفوناميدات غير كافية ، وذلك لأن استعمال هذه الأدوية الحديثة بالإضافة إلى المركبات المضادة للفوليك يقتصر عامة على المناطق التي تقاوم فيها المتصورة المنجلية مركبات ٤ ـــ أمينوكينولين . علما بأنه قد تحدث بعض الأعراض في المعدة والأمعاء . وليس هناك ما يدل على أن استعمال السلفوناميدات بالجرعات الصحيحة تتبعه تأثيرات حالّة للدم في الأفراد الذين يعانون من عوز في إنظيم نازعة هدروجين ٦ ـــ فسفات الغلوكوز G6PD . وينبغي تجنب استعمال هذه الأدوية في الأشهر الثلاثة الأولى للحمل ، كما يجب ألا تعطى للأطفال . وإذا أبدى المريض تحساسا ذاتيا للسلفوناميدات بشكل عامّ فيتعين عدم تعاطيها . وعند حدوث أية آثار ضارة من جراء استعمال هذه الأدوية ينصح بإعطاء حمض الفولينيك بجرعة تبلغ ١٠ ـــ ٣٠ مغ يوميا .

الصادّات (المضادات الحيوية)

نظرا لمقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين وتوليفات السلفوناميدات / بيريميتامين في بعض أنحاء العالم ، أصبح التتراسيكلين بمصاحبة الكينين مضادا أساسيا للمتصورات antiplasmodial . ولكن استعمال التتراسيكلين ، مثل الصادّات antibiotics الأخرى ، تتبعه آثار مؤذية معينة .

وبينما يمكن تجاهل الآثار الجانبية البسيطة للتتراسيكلينات في أغلبية المرضى ، فقد تسبب هذه الأدوية التهابا في الفم ، وحكة شديدة في الفرج ومنطقة الشرج والمستقيم لدى بعض الأفراد الحساسين . ومن شأن كبت النبيت الجرثومي الطبيعي أن يعرض المريض للإصابة

بالجراثيم المقاومة للتتراسيكلينات مثل العنقوديات . وقد شهدت الآونة الأخيرة اهتماما شديدا بالتهاب القولون المصاحب لتعاطي الصادّات . وقد يكون التهابا قولونيا غشائيا كاذبا أو التهابا قولونيا حادا غير نوعي . وتتراوح حدّة النوع الأول بين الالتهاب البسيط المحدود ذاتيا والالتهاب الخاطف المميت . ولا تعدّ العلامات المميزة السريرية الأولية المعتادة (إسهال وبراز مخاطي مدمم ، وألم بطني ، وحمى ، وتجفاف ، وزيادة الكريات البيض) ظواهر تشخيصية نوعية . وذلك لأن ظهور هذه الأعراض قد عرف أيضا بعد العلاج بصادّات مختلفة ، ولكن بصفة عامة الكليندامیسین واللينكوميسين والتتراسيكلين والاريتروميسين . وقد دلت دراسات حديثة على أن العامل المسبب لهذه الحالة هو المطثية الصعبة clostridium difficile التي تفرز في الأمعاء ذيفانا ضاراً بالخلايا . فإذا اشتبه في الحالة يوقف تعاطي الصادّة antibiotic كخطوة أولى ويتم تعويض السوائل والكهارل electrolytes . ويبدو أن تعاطي الفانكوميسين بالفم (٥٠٠ مغ كل ٦ ساعات لمدة ٤ ـــ ٦ أيام) إجراء فعال . ويجب تجنب تعاطي هدروكلوريد ثنائي الفينوكسيلات مع الأتروبين والأدوية الأخرى التي تقلل من الحركة الذاتية للأمعاء . أما الكورتيزون فمازالت قيمته تحتاج إلى مزيد من التحديد . وهناك نوع آخر من المضاعفات يتمثل في النمو المفرط للمتقلبة proteus والزائفة pseudomonas في الجهاز البولي .

وإلى جانب آثار الحساسية المفرطة (مثل الحمامي العديدة الأشكال) ترتبط التفاعلات الضارة للصادّات إما بالجرعات الكبيرة أو بالجرعات العادية في مرضى يعانون من قصور كلوي أو كبدي . وتعتمد معظم الصادّات في إفراغها خارج الجسم على كفاءة عمل الكليتين ، باستثناء الدوكسيسيكلين والكلورامفينيكول والاريتروميسين واللينكوميسين والكليندامیسین وجميعها تفرغ عن طريق الكبد . وحيث إن البنسلين ومشتقاته لا تستعمل في علاج البرداء فلن تذكر التفاعلات الضارة لهذه الأدوية هنا . ومن المحتمل أن يسبب التتراسيكلين ارتفاعا حادا في تركيز اليوريا والكرياتينين في الدم . ويتعين عدم إعطائه للمرضى المصابين بقصور كلوي . ويمكن أن تؤدي التتراسيكلينات المتعاطاة أثناء الحمل إلى تسمم كبدي حاد .

وتعمل التتراسيكلينات كعوامل استخلاب لأيونات المعادن . وباتحاد الكلسيوم مع التتراسيكلين بهذه الطريقة في سوائل الجسم يمكن أن يترسب المعقد الأصفر أو البني للصادّة في الأسنان والعظام . ويؤثر هذا على نمو أسنان الجنين والرضيع ، كما يسبب نقص تنسّج ميناء الأسنان .

وفي ضوء ما سبق ذكره من الآثار الجانبية ، يجب ألّا تستعمل التتراسيكلينات خلال الحمل ، وللأطفال تحت سن ٨ سنوات .

وباختصار يمكن تجنب الكثير من الآثار الضارة للصادّات المستعملة في المعالجة الكيميائية للبرداء إذا اقتصر استعمالها تماما على علاج حالات المتصورات المنجلية العديدة المقاومة .

الفصـــل الســابع

الاستعمــال الــوقــائي للأدويــة المضــادة للبـــرداء
الــوقايـة الكيمــيائـية والكــبت[1]

تعني الوقاية الكيميائية chemoprophylaxis (أو الوقاية الدوائية drug prophylaxis) استعمال الأدوية قبل حدوث المرض أو قبل ظهور أعراضه بهدف منع أى منها. وبالتالي فالوقاية الدوائية تعني الوقاية المطلقة من المرض (الوقاية السببية causal prophylaxis) أو كبت الطفيلمية parasitaemia وأعراضها (الوقاية السريرية clinical prophylaxis) .

وتهدف الوقاية السببية إلى القضاء على أشكال الطفيلي السابقة على وصول العدوى إلى الكريات الحمر . والأدوية المستعملة هي مبيدات المتقسمات **schizontocides** النسيجية الأولية ، التي تقضي على المرض قبل خروج الأقاسيم merozoites إلى مجرى الدم أو بعبارة أخرى قبل نهاية مرحلة ما قبل الوضوح .

وتهدف الوقاية السريرية أو الكبت إلى إحداث تأثير مبكر على الأشكال الموجودة داخل الكريات الحمر عندما تطلقها الأشكال النسيجية الأولية . وتعتبر كل الأدوية المبيدة لمتقسمات الدم أدوية كابتة عندما تؤخذ بانتظام في شكل جرعات صغيرة . وعند أخذ دواء كابت فعال تختفي الطفيليات الباقية داخل الكريات الحمر وبالتالي لا تظهر الأعراض السريرية للمرض . وإذا استمر تعاطي الأدوية الكابتة حتى يتم التخلص من مراحل نمو الطفيلي خارج الكريات الحمر فإن الطفيلمية أو الأعراض السريرية لا تظهر حتى بعد وقف

---

(١) لا يعني « كبت » الطفيلمية parasitaemia أن الطفيليات تبقى فقط بنسبة منخفضة دون المستوى المجهري أثناء فترة تعاطي الدواء . وفي حالة المتصورة المنجلية P.falciparum ، وهي طفيلي ينمو خارج الكريات الحمر لمدة قصيرة ، يزول الخمج infection ولا يعقبه طفيلمية إذا ما أوقف تعاطي الدواء بعد الاستمرار في تعاطيه لمدة ٤ أسابيع على الأقل بعد التعرض لخطر الإصابة بالمرض . أما في حالة الطفيليات ذات الأشكال التي تبقى خارج الكريات الحمر لمدة طويلة ، مثل المتصورة النشيطة P.vivax ، فيحتمل أن تدخل هذه الطفيليات الدورة الدموية المحيطية بعد وقف تعاطي الدواء . وتتحدد المدة التي تفصل بين وقف تعاطي الدواء ودور الوضوح تبعا للذرية الطفيلي المعنيّ . وهذه المدة قصيرة بالنسبة للذراري تشيسون (المدارية) وتطول بالنسبة للذراري المناطق المعتدلة.

تعاطي الدواء . ويدل ذلك على تحقيق شفاء كبتي للمرض . وبالنسبة للمتصورة المنجلية يستغرق تحقيق الشفاء الكبتي حوالي شهر من آخر لدغة معدية . ولكنه يحتاج إلى مدة أطول بكثير في حالة المتصورة النشيطة P.vivax .

وتتحقق الوقاية السببية بسهولة في برداء المتصورة المنجلية نظرا لأن الطفيلي في طوره النسيجي الأوّلي يُبدي حساسية لبعض الأدوية الكابتة ، ولكن الطفيليات الأخرى غير حساسة لهذه الأدوية .

والمركبات المضادة لحمض الفوليك مثل البروغوانيل والبيريميتامين تعد بصفة أساسية أدوية وقائية تعمل ضد الأشكال الموجودة قبل الكريات الحمر ولاسيّما بالنسبة للمتصورة المنجلية الموجودة داخل خلايا الكبد والمنبثقة من الحيوانات البوغية sporozoites . وليس لأي من الأدوية المعروفة في الوقت الحاضر تأثير على الحيوانات البوغية نفسها أثناء المدة القصيرة بين إدخالها في الجسم بواسطة البعوضة واستقرارها في خلايا الكبد .

وللبريماكين أيضا ، وهو أحد مركبات ٨ ــ أمينوكينولين ، مفعول قوي ضد متقسمات كل أنواع المتصورات البشرية قبل مرحلة الكريات الحمر ، ولكنه لا يستعمل في الوقاية نظرا لآثاره الضارة المحتملة[٢] .

وجميع الأدوية العلاجية ، أي المبيدة للمتقسمات كابتات جيدة . ويؤدي تعاطيها بجرعات صغيرة نسبيا إلى التخلص من الطفيليات الموجودة داخل الكريات الحمر ، أو على الأقل تؤدي إلى الإبقاء على عدد صغير من الطفيليات إلى درجة توفر الحماية من آثار الخمج . ويمكن تحقيق ذلك لمدد طويلة إذا كان الدواء المستعمل مناسبا ، والجرعات كافية ، وإن هي أخذت بانتظام .

---

(٢) استعملته القوات المسلحة للولايات المتحدة الأمريكية في فيتنام حيث أعطي الكلوروكين والبريماكين معا للوقاية الكيميائية . وفي هذه التوليفة combination يؤثر البريماكين على الطور النسيجي ، بينما يقضي الكلوروكين على أطوار الطفيليات الموجودة داخل الكريات الحمر . والاستمرار في تعاطي هذه التوليفة لمدة كافية بعد آخر عدوى بالمتصورة النشيطة يؤدي إلى شفاء جذري من الإصابة بهذا النوع (وكذلك بالمتصورة المنجلية) . أما في حالة استمرار تكرر الإصابة بالمتصورة النشيطة فإن استعمال البريماكين في توليفة مع الكلوروكين لن تكون له ميزة على الكلوروكين وحده . ويمكن إعطاء مقرر منفصل للعلاج الجذري لاستئصال أخماج المتصورة النشيطة عندما يغادر المريض المنطقة البردائية .

أما الكينين ، الذي كان هو الدواء الواقي الشائع في الماضي ، فلا يستعمل الآن إلا نادرا لكبت البرداء ، لأن ذلك كان يستلزم أخذه بجرعات كبيرة في بعض المناطق ، كما كانت حمى البول الأسود تصاحب تعاطي الكينين بجرعات صغيرة لمدة طويلة . ويعد الكلوروكين والأمودياكين دواءين كابتين ممتازين ولا يسببان إلا قليلا من الآثار المؤذية . وقد تم تحضير توليفات متنوعة من السلفونات والسلفوناميدات مع المركبات المضادة لحمض الفوليك . وتستعمل هذه التوليفات بشكل متزايد للوقاية من البرداء . ويجب تذكر أن أي دواء واق أو كابت يمكن أن يفشل جزئيا أو كليا في مناطق البرداء التي يقاوم فيها الطفيلي هذا الدواء .

الحماية الدوائية للأفراد

يمكن لأي فرد يزور منطقة موبوءة بالبرداء أو يقيم فيها أن يحمي نفسه من المرض بأخذ الأدوية المناسبة . وغالبا ما يستخدم مصطلح « الوقاية » بوجه عام ليشمل المفعول الواقي لأي مضاد للبرداء ، مع أن الأساليب النوعية للمفعول تتباين بين المركبات المختلفة . وهكذا ينتهي المرض بالمتصورة المنجلية في طور ما قبل الكريات الحمر عندما يستعمل البروغوانيل أو البيريميتامين للوقاية الكيميائية ، ولا يتطور نمو الطفيليات إلى مرحلة الكريات الحمر . وبإيقاف الوقاية بعد ذلك عند مغادرة منطقة البرداء لا تبقى أية طفيليات في الجسم بحيث تؤدي إلى حدوث نوبة لبرداء المتصورة المنجلية . وطور المتصورة المنجلية قبل الكريات الحمر أكثر حساسية للبروغوانيل من طور الكريات الحمر ، حتى أنه يمكن تحقيق وقاية ناجحة في بعض الأحيان بالرغم من مقاومة الأتاريف trophozoites للبروغوانيل . وبوجه عام ليس للبروغوانيل أو البيريميتامين فعالية ضد طور المتصورة النشيطة قبل الكريات الحمر مع أن البيريميتامين يكون ناجعا أحيانا .

ومع وجود الأدوية المستعملة بصورة عامة للوقاية الكيميائية ، يستمر المرض بالمتصورة النشيطة دون إعاقة خلال طور ما قبل الكريات الحمر الذي يظهر في نهايته قليل من الأتاريف في الدم . ويستدل على وجودها بالتلقيح بالدم مرة أخرى في متلق مناسب . وسرعان ما تختفي الطفيليات من الدم تحت تأثير الدواء الواقي الكيميائي ، كما تختفي الطفيليات التي تخلفها بمجرد انبثاقها من الطور الموجود خارج الكريات الحمر في الكبد من وقت لآخر بينما يستمر تعاطي الدواء . ولكن إذا ما أوقف استعمال الدواء عند مغادرة المنطقة الموبوءة فربما تنبثق بالتالي طفيليات الكريات الحمر من الطور الموجود خارج هذه الكريات ، ويزداد عددها مما يؤدى إلى وقوع نوبة من برداء المتصورة النشيطة .

ونظرا لأن المتصورة المنجلية ليس لها طور خارج الكريات الحمر بمجرد خروجها من الكبد فإن الاصابة بذرار حساسة للدواء من هذا النوع من الطفيليات تزول بواسطة الدواء الكيميائي الواقي. ولا ينتظر حدوث نوبات للمتصورة المنجلية إذا ما أوقف تعاطي الدواء بعد ٤ أسابيع من آخر تعرض ممكن للعدوى .

وتستجيب اصابات المتصورة البيضوية P. ovale والوبالية P. malariae بنفس طريقة المتصورة النشيطة P. vivax إذا ما تعرضت للأدوية التي تستعمل للوقاية الكيميائية .

ويوضح الجدول ٩ الأدوية الشائعة الاستعمال للوقاية الشخصية ، والجرعات المناسبة منها ، ومعدل تعاطيها . وتظهر هذه الأدوية فعاليتها منذ اليوم الأول لتعاطيها (في المناطق التي تبدي فيها الطفيليات حساسية للأدوية) ولكن للأسباب المشروحة فيما بعد ، ينصح ببدء تناول الدواء بانتظام قبل دخول منطقة البرداء بأسبوع أو أسبوعين . ويجب أن يستمر تعاطيه لمدة لا تقل عن شهر بعد مغادرة المكان الموبوء للتأكد من زوال الاصابة بالمتصورة المنجلية .

ويخلو البروغوانيل بدرجة ملحوظة من الآثار السمية . وعندما يؤخذ للوقاية الكيميائية فإنه يعمل ضد طور المتصورة المنجلية الموجود قبل الكريات الحمر ، كما يكون له مفعول مضاد لأتاريف جميع الأنواع الأربعة . وقد عرفت مقاومة المتصورة المنجلية والنشيطة للبروغوانيل في مناطق كثيرة (انظر الفصل الخامس) .

ولا يسبب البيريميتامين أيضاً آثاراً سمية إذا أخذ بالجرعات الموصوفة للوقاية من البرداء ، كما أن له نفس مفعول البروغوانيل ، وهو فعال ضد طور ما قبل الكريات الحمر لبعض ذراري المتصورات النشيطة . ونظرا لطعمه الذي يميل إلى الحلاوة ، وكذلك حدوث بعض حالات التسمم العارض في الأطفال بسببه في بعض الأحيان ، فمن الواجب حفظه بعيدا عن متناول الأطفال .

وعادة ما يُتحمل الأموديا كين والكلوروكين جيدا إذا أخذ بالجرعات الموصوفة للوقاية من البرداء . ويمكن ملاحظة انصباغ الحنك وجناحي الأنف ومرقد الأظافر بعد تعاطي الأموديا كين لمدة طويلة . أما صعوبات تكيف البصر التي تحدث مع الجرعات العلاجية من الكلوروكين فعادة لا يعاني منها المريض عند تناول جرعات وقائية . وعندما تستعمل جرعات كبيرة من الكلوروكين باستمرار لعدة سنوات يحتمل تراكم الدواء في الشبكية ويؤدي ذلك إلى فقد حدة النظر . ولكن لا يعرف حدوث هذا الأثر عند استعمال جرعات الكلوروكين (٣٠٠ مع أسبوعيا) اللازمة للوقاية من البرداء إلّا في حالة أخذ الدواء دون انقطاع لأكثر

من ٦ سنوات ، حيث تزيد الكمية التراكمية في هذه الحالة عن ١٠٠ غ . وحتى بالنسبة لهذا القدر من الجرعات لا يكون الخلل الشبكي الناتج عن الكلوروكين شائع الحدوث .

وقد اقترحت مضاعفة كمية الدواء (مثل البروغوانيل والكلوروكين والأمودياكين) الذي يؤخذ للوقاية الكيميائية في المناطق التي تعاني من ارتفاع نسبة انتقال المرض .

وإذا كانت الكمية المأخوذة أسبوعيا من الكلوروكين القاعدي تتراوح ما بين ٦٠٠ و٧٠٠ مغ فلا يجب أن تزيد المدة الكلية لتعاطي الدواء عن ٣ — $\frac{1}{2}$ ٣ سنة . وعندما تكون ذراري الطفيلي الموجودة في المنطقة حساسة طبيعيا للدواء المستعمل في الوقاية ، فإن فشل الدواء في الوقاية من البرداء يرجع على الأرجح إلى عدم تقيد الأشخاص بأخذ الجرعات بانتظام أكثر منه إلى عدم كفاية الجرعة المستعملة .

وتعترض الحماية الدوائية للأفراد بعض الصعوبات في المناطق التي ثبت فيها وجود ذرار من الطفيلي تقاوم الدواء وذلك فيما يتعلق باختيار الدواء المناسب . وينطبق هذا بشكل خاص على اصابات المتصورة P. falciparum المنجلية. ففي حالة وجود مقاومة عالية للبروغوانيل أو البريميتامين مع استجابة الطفيليات استجابة كافية لمركبات ٤ — أمينوكينولين يعدّ الكلوروكين أو الأمودياكين أهم أدوية الوقاية الكيميائية. أما في البلدان أو المناطق التي تقاوم فيها ذراري المتصورة المنجلية بشدة كلا من البروغوانيل والبيريميتامين ومركبات ٤ — أمينوكينولين ، فلا يتوفر للاستعمال في الوقت الحالي وبشكل مفيد تماما أي دواء أو توليفة دوائية. ومع ذلك فإن بعض المركبات الجديدة تبشر بالفعالية والأمان بدرجة كبيرة. وفي الوقت الحاضر لا بد من العناية بكل حالة فردية وذلك حسب البلد أو المنطقة المعنية واحتمال اصابة الشخص أو الأشخاص بالعدوى.

وبالنسبة للأفراد غير المنيعين كالسائحين الذاهبين لقضاء مدة محددة من الوقت في منطقة توجد بها ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ — أمينوكينولين يتم اختيار دواء من القائمة الموضحة في الجدول ٩ . ويفضل إعلام المسافر باحتمال إصابته بالبرداء رغما عن العلاج حتى يلتمس المشورة الطبية إذا حدث ذلك .

أما في حالة قضاء وقت أطول في منطقة بها مقاومة أو إذا كانت الإصابة بذراري المتصورة المنجلية المقاومة لهذا المركبات متوقعة الحدوث فيمكن استعمال توليفة معينة من الأدوية . وقد سبق استعمال التوليفة التجارية (مالوبريم) التى تتكون من البيريميتامين (١٢٫٥ مغ) والدابسون (١٠٠ مغ) وتؤخذ مرة أسبوعيا ، استعمالا واسع النطاق وأدت إلى نتائج

جيدة . وهناك توليفة أخرى تتكون من ٢٠٠ مغ من البروغوانيل و ٢٥ مغ من الدابسون وهى تؤخذ يوميا . وقد ثبت أن لهذه التوليفة فعالية كبيرة في القوات المسلحة بجنوب شرق آسيا ، ولكن لوحظت آثار ضارة على الدم (ندرة المحببات) في بعض الأفراد الذين تعاطوا الدواءين لمدة تزيد على السنة (بلاك ١٩٧٣) . وقد حدثت نفس هذه الآثار في أشخاص أخذوا جرعة أسبوعية من الكلوروكين والبريماكين والدابسون . وكانت نسبة حدوث ندرة المحببات تتراوح بين ١ر٠ و ٥ر٠ فى الألف في السنة بين المتعاطين للبروغوانيل والدابسون ، وهكذا فان فرص معاناة فرد واحد من هذه الحالة ضئيلة . ومع ذلك فإن لندرة المحببات عواقب خطيرة ، ولذا يجب استعمال هذه التوليفة مع مراعاة عدم تجاوز الجرعة المعتادة .

وهناك أيضا شواهد متزايدة على قيمة توليفة تجارية أخرى كدواء مانع ، وتحتوي هذه التوليفة على السلفادكسين (٥٠٠ مغ) والبيريميتامين (٢٥ مغ) ، وتعطى للبالغ بجرعة قدرها قرص واحد أسبوعيا . ونظرا لقلّة المعلومات المتوافرة عن الاستعمال المديد لهذه التوليفة يفضّل استعمالها فقط لمدة محدودة (٤ ــ ٦ أشهر) حتى تتوافر عنها معلومات أخرى (الجدول ١٠) .

وينبغى ذكر بعض النقاط العملية المتعلقة بالحماية الفردية للمسافرين أو زوار المناطق الموبوءة بالبرداء .

هناك مجموعات متنوعة من الناس يسافرون إلى بلدان تنتشر فيها البرداء ويبقون فيها لمدد زمنية متفاوته . ومن هذه المجموعات السيّاح (أفراداً أو جماعات منظمة) والمهنيون والفنيون ورجال الأعمال وأعضاء هيئات التدريس بالجامعات والطلاب وتلاميذ المدارس المسافرين فى العطلات ، والارساليات ، وأفراد القوات المسلحة ، والتجار وغيرهم ، ويصحب بعض هؤلاء عائلاتهم . وفي حالات معينة أيضا يطلب كبار العاملين المحليين الحماية . ويحتاج الجميع إلى معلومات عن الوقاية الكيميائية للأفراد من البرداء ، وبعض الاحتياجات الأخرى لحماية أنفسهم منها . ويجب إعلامهم بذلك بعناية شديدة حتى يتسنى لهم فهم التدابير تماما ، ولا بد من توضيح آثار الاخفاق في اتخاذ الاحتياطات اللازمة حتى يمكن إثارة الاهتمام اللازم . وينبغي إثارة موضوع التدابير اللازمة لحماية الأفراد من البرداء عندما يتلقى المسافرون تطعيماتهم . كما أن المعلومات عن المناطق التي يوجد فيها خطر الإصابة بالبرداء ذات أهمية في هذا الخصوص[٣] .

---

(٣) توجد أحدث المعلومات مع خريطة في السجل الوبائي الأسبوعي رقم ٢٢ ، ١٩٧٩ (أنظر الخريطة في الشكل ١) .

الجدول ١٠ ـــ توليفات المركبات المضادة للبرداء التى تستعمل للعلاج أو للحماية الفردية والجماعية

الاسم غير المسجّل الملكية	التركيب	بعض الأسماء التجارية	جرعات الوقاية (للبالغين)	جرعات المعالجة (للبالغين)	ملاحظات
بيريميتامين + سلفات الكلوروكين	٢٥ مغ + ١٥٠ مغ (قاعدة)	داراكلور	قرص أو قرصان مرة واحدة اسبوعيا . وللأطفال تحت سن ٦ سنوات : ١/٢ قرص	لا يُستعمل بشكل عام	يستعمل أساسا فى العلاج بجرعة واحدة (علاج ظني) فى حالات الاشتباه فى الاصابة بالمرض قبل التأكد من التشخيص ويستخدم فى برامج استئصال البرداء .
أموديا كين + بريماكين	١٥٠ مغ (قاعدة) + ١٥ مغ (قاعدة)	كاموبريم	قرصان مرة واحدة فى الاسبوع لمدد محدودة	قرصان فى اليوم الأول ثم قرص فى اليومين التاليين ، ثم قرصان مرة واحدة فى الاسبوع لمدة ٤ ـــ ٦ أسابيع	يستعمل أساسا للتعاطي الجموعي في البرامج المحددة النطاق . يستعمل بحرص بالنسبة لذوي البشرة الداكنة . ويتوافر أيضا تحت اسم الكاموبريم كأقراص للأطفال بنصف الجرعة من الأموديا كين للاستعمال المحدود في الأطفال .
بيريميتامين + دابسون	١٢ر٥ مغ+١٠٠ مغ	مالوبريم	قرصان قبل التعرض ثم قرص مرة واحدة فى الاسبوع	لا يُستعمل عادة	يستعمل للحماية الفردية ولا يستعمله الأطفال أو النساء الحوامل . يمكن استعماله بحرص فى مناطق مقاومة المتصورة المنجلية لأدوية أخرى .
كلوروكين + كلوربروغوانيل	١٥٠ مغ + ٢٠ مغ	لاباكين	قرص واحد اسبوعيا	لا يُستعمل عادة	يستعمل أساسا لوقاية الأفراد من البرداء ولكنه يستعمل أحيانا فى البرامج المحدودة للتعاطي الجموعي .
بيريميتامين + سلفادكسين	٢٥ مغ + ٥٠٠ مغ	فانسيدار فالسيدار	قرص واحد أسبوعيا أو قرصان كل اسبوعين[1]	٢ ـــ ٣ أقراص كجرعة واحدة	لعلاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكوروكين وغيره من الأدوية . يتوافر منه مستحضر سائل للحقن[2].
بيريميتامين + سلفالين	٢٥ مغ + ٥٠٠ مغ	ميتاكلفين	كسابقه	كسابقه	نفس جرعات الأقراص الموضحة أعلاه ولا يوجد مستحضر للحقن .

(١) لمدد محددة (٣ ـ ٦ أشهر) فى المناطق التي ثبتت فيها المقاومة لأدوية أخرى .

(٢) كل أمبولة بها ٢ر٥ مل تحتوي على ٢٥ مغ من البيريميتامين و ٥٠٠ مغ من السلفادكسين .

وتختلف النصيحة بشأن أفضل الأدوية الوقائية تبعا لشدة انتقال المرض ، ودرجة التعرض للإصابة به وكذلك نوع البرداء المنتشرة في المنطقة المعنيّة . ومن الصعب إن لم يكن من المستحيل ، وضع قاعدة واحدة تصلح لكل الأحوال .

وينبغي وصف داوء مناسب حتى يتسنى للمسافر أن يحصل على كميات كافية لتغطية مدة زيارته وما لا يقل عن شهر بعد مغادرته للمناطق الموبوءة . ولا بد من توافر نوع من الإشراف للتأكد من أخذ الأقراص . فبالنسبة للفرد يأخذ هذا الاشراف شكل تدوين وقت أخذ الأقراص بالفعل . ويجب أن يشرف الآباء على أبنائهم ، ومنظمو الرحلات على السائحين في هذا الخصوص وربما كان الإشراف أكثر صرامة في القوات المسلحة .

ويكون تحمّل الأدوية وخاصة الكلوروكين أفضل ما يمكن إذا أخذت بعد تناول الطعام للتقليل من حدوث الغثيان أحيانا . ويفضل البدء في تعاطي الدواء قبل بدء الرحلة بعدة أيام حتى يتعود المسافر على روتين معين ، وبذلك يمكن أيضا اكتشاف وجود تحساس ذاتي idiosyncrasy لأي دواء ، وعندئذ تكون الفرصة سانحة لتغيير المركب الفعال . وأيا كان الدواء ونظام تعاطيه المختار فلا بد من اتباعه بانتظام حتى يكون فعالا تماما . فالإغفال مرة واحدة ، خاصة بالنسبة لجرعة أسبوعية ، يعوق التأثير الواقي . وعلى ذلك بفضل التعاطي اليومي المنتظم لدواء مثل البروغوانيل .

وبالإضافة إلى تعاطي دواء للوقاية الكيميائية توجد تدابير كثيرة للتقليل من احتمال الاصابة بالمرض . فارتداء الملابس ذات الأكمام الطويلة والبنطلونات بعد الغسق يقلل من فرص لدغ بعوضة الأنفيل . ويؤدي دهان الأماكن المكشوفة من الجلد بمواد طاردة للبعوض في الليل إلى نفس النتيجة . وتشمل التدابير الأخرى النوم تحت كلّة (ناموسية) ، ورش الغرفة بالبيريتروم المهلك للبعوض ، وحماية أماكن الإقامة باستخدام ستائر السلك الواقية من البعوض ، وتجنب الذهاب إلى القرى في الليل ، وإقامة معسكرات غير المنيعين على بعد ١ ــ ٢ كليومتر من القرى أو المناطق السكنية المحلية الأخرى .

كما يجب تحذير المسافر من احتمال ظهور برداء المتصورة النشيطة إذا توقف عن أخذ الدواء بعد شهر من عودته . وعليه أن يخبر طبيبه المعالج باحتمال تعرضه للمرض إذا مرض بعد عودته .

وليس عمليا ، وغالبا ليس ضروريا ، اعطاء علاج جذري روتيني لكل المسافرين العائدين من مناطق تنتشر فيها البرداء . ويعطى هذا العلاج لفئات معينة من الناس مثل عمال

الحقول ، وبحاث البشريات والأنثروبولوجيا ، وأعضاء الارساليات ، والعسكريين ممّن يحتمل أن يكونوا قد أصيبوا بالمرض بسبب طبيعة عملهم . أما بالنسبة لغيرهم فيعتبر أخذ هذا العلاج مسألة تقديرية حسب ظروف كل فرد . وفي بعض الأحيان يطلب إلى المسافر العائد من منطقة موبوءة أخذ مقرر علاجي ضمن برنامج لأنشطة مرحلة الصيانة في بلد استؤصلت فيه البرداء .

وأخيرا من المهم تحذير النساء الحوامل من أن أي نوبة بردائية تمثل تهديدا للحمل والتأكيد على أن بعض الأدوية مثل الكلوروكين والبروغوانيل ليس لها أي آثار ضارة على الجنين . ولكن لا ينصح بتعاطي توليفات من البيريميتامين مع السلفوناميدات أثناء الأشهر الثلاثة الأولى للحمل .

إعطاء الأدوية في برامج مكافحة البرداء

الوقاية الدوائية الجماعية

يمكن بشكل مؤقت تحقيق الوقاية العامة للجماعات المترددة على المناطق البردائية وللسكان المقيمين بصفة دائمة في تلك المناطق ، وذلك باتخاذ تدابير وقائية كيميائية جماعية .

وقد استخدمت هذه الطريقة بنجاح في الوحدات العسكرية ووحدات العمل المنظم أو التجمعات المشابهة . ويستتبع الإفراغ السريع لكل الأدوية المتاحة ضرورة تعاطي هذه الأدوية بتكرر وانتظام . ويتطلب ذلك تنظيما وتوزيعا فعالا ، كما يتطلب الإقناع قبل كل شيء .

وفي بعض البرامج تستعمل الأدوية لوقاية فئات معينة من الناس . ولكن بعض البلدان توزع الأدوية بشكل أعمّ في محاولة لوقاية كل السكان . وربما يكون ذلك ضروريا كخطوة أولى فورية في حالة وجود وباء بردائي ، على أن يعقبه اتخاذ تدابير للمكافحة أكثر استمرارا .

ومن الواضح أن الوقاية الدوائية الجماعية تختلف من حيث الدرجة فقط عن التعاطي الجموعي للأدوية الذي سنتناوله فيما بعد .

وفي البلدان التي لا يمكن فيها لأي سبب من الأسباب مباشرة برنامج لاستئصال البرداء ، يمكن أن تقوم الخدمات الصحية بتوزيع الدواء ضمن الخدمات التي تقدم في المناطق الريفية . ويهدف ذلك إلى الوقاية من آثار البرداء أو تقليليها باستعمال الأدوية المبيدة للمتقسمات

schizontocide .. وبالرغم من أن هذا الإجراء وحده لا يعوق انتقال العدوى إلا أن له فائدة مؤكدة ، لأنه لا يقي الأفراد فقط بل يمكن أيضا أن يؤدي بالتدريج إلى تناقص مستودع العدوى بالتقليل من انتقال المرض بواسطة البعوض .

وعند تنفيذ مثل هذا البرنامج لابد من توجيه عناية خاصة لعدد من العوامل هي :
(١) قيمة هذه الطريقة بوصفها من إجراءات الصحة العمومية .
(٢) تحديد ما إذا كان من الضروري العمل على أن يشمل البرنامج كل السكان أو فئات معينة منهم فقط .
(٣) احتمال حدوث آثار جانبية طويلة الأجل وغير مستحبة ، وأثر ذلك على المجتمع .
(٤) اختيار الدواء المناسب والجرعة المناسبة .
(٥) طريقة توزيع الدواء ، والتوقيت والانتظام والمعدل والإشراف فيما يتعلق بإدارتها وآثارها .

بالنسبة للعامل الأول ليس هناك شك في أن التوزيع الجماعي للدواء له فائدة مباشرة للسكان المحليين الذين يعيشون في منطقة موبوءة . وقد تبين في أفريقيا أن التوزيع المنتظم للدواء أدى إلى الإقلال من المراضة في مجموعها بصرف النظر عن أسبابها ، كما أدى إلى انخفاض نسبة التغيّب عن المدارس . ويمكن أن يعقب ذلك حدوث زيادة متواضعة ولكنها أكيدة في الوزن ، وزيادة في هيموغلوبين الدم .

وفيما يتعلق بالبند الثاني ، يجب تكييف التوزيع الجماعي للدواء مع الظروف الوبائية للمنطقة . ففي المناطق ذات التوطن المعتدل والانتقال الموسمي للمرض تستفيد كل المجموعات السكانية من توزيع الدواء (الذي يجب أن يتفق مع بداية مدة الانتقال) ، بينما تفضّل الوقاية الطويلة الأجل للفئات العمرية الأصغر والأكثر تعرضا للمرض في المناطق شديدة التوطن . ومن المستحيل إعطاء أي دواء لجميع السكان أو حتى لفئة معينة منهم بانتظام مطلق . ومع ذلك فإن التغطية مهما كانت غير كاملة لها تأثير عظيم على مدى الإصابة بالمرض ، وذلك يعتمد على درجة انتقال المرض .

وبالنسبة للعامل الثالث يجب مراعاة الآثار الضارة المحتملة على مدى طويل لتوزيع مضاد البرداء بانتظام من زاويتين هما : الأثر السمّي للدواء ، وإمكانية تعارضه مع التحمل المكتسب للعدوى في المناطق شديدة التوطن . ففيما يتعلق بالنقطة الأولى يبدو أنه باستثناء الميباكرين وبعض مركبات ٨ ـــ أمينوكينولين تعد الآثار الضارة لمعظم الأدوية المعروفة قليلة

جدا وخاصة إذا تم تقديرها في ضوء الفوائد الناجمة عن أخذ الدواء . ولا توجد معلومات محددة بشأن النقطة الثانية وذلك على الأرجح لأن توزيع الدواء في التجارب الميدانية بانتظام مطلق لم يتحقق أبدا ، كما أن عودة المرض ، وإن كانت قصيرة الأجل كافية للإبقاء على درجة ما من المناعة .

وأما بالنسبة للعامل الرابع الذي يتعلق باختيار دواء مناسب للوقاية الجماعية ، فإن المبادىء العامة الموجزة في هذا الكتاب تمثل اساسا صحيحا لهذا الاختيار . فإذا أعطي مبيد جيد للمتقسمات Schizontocide بالجرعات الكافية فإنه يؤثر على جميع الأنواع الأربعة للمتصورات البشرية في طورها اللاجنسي في الكريات الحمر ، كما أن له تأثيرا بطيئا من حيث استنزاف مستودع العرسيّات gametocytes ، ولهذا الغرض لا يفضل على مركبات ٤ ـــ أمينوكينولين أي دواء آخر . كما أن الاختيار بين الأمودياكين والكلوروكين غير ذي أهمية . وللبروغوانيل والبيريميتامين تأثير واق سببي ، كما أن لهما مفعولا مباشرا مبيداً للأبواغ sporontocidal في مستودع العرسيات . ولا يمكن تبرير الاستعمال الواسع النطاق لهذين الدواءين في حالة الانتقال الشديد والمستمر للمرض ، وذلك بسبب احتمال ظهور ذرار مقاومة في مجموعة من السكان الذين سبق أن أصيبوا بالفعل . وإذا أعطيت هذه الأدوية فلا بد من من تقدير تأثيرها بصفة دورية ، علما بأن استعمالها في توليفة مع أحد مركبات ٤ ـــ أمينوكينولين يثير اعتراضات أقل . وفي المناطق التي توجد بها ذرار مقاومة من المتصورة المنجلية تقل الوقاية التي ينتظر الحصول عليها من مركبات ٤ ـــ أمينوكينولين عنها في أي مكان آخر . وفضلا عن ذلك يتوقع أن يؤدي استعمال هذه الأدوية إلى ممارسة ضغط انتقائي لصالح الذراري المقاومة . ويمكن التفكير في استعمال توليفة بديلة في مناطق محدودة ، ولكن استعمال التوليفة التي تحتوي على السلفوناميدات والسلفونات على نطاق واسع ينطوي على احتمال حدوث مقاومة للسلفوناميد لدى بعض الجراثيم الممرضة الهامة مثل المكورات السحائية .

وفيما يتعلق بالعامل الخامس فإم معدل التعاطي لا يرتبط فحسب بجرعة الدواء ولكن أيضا بسهولة توزيعه . وبوجه عام يعتبر تعاطي الدواء مرة واحدة أسبوعيا هو النهج الأنسب ، إلا أن التوزيع نصف الشهري يكون كافيا . ويعتمد معدل تعاطي الدواء على ظروف محلية كثيرة ، وكذلك على درجة انتقال المرض ، ولكن التقيد الصارم بدرجة معقولة بتعاطي الدواء أسبوعيا أو كل نصف شهر ليس بالأمر الصعب . وهذا النظام هو الأنسب للمدارس بالتأكيد ، وهو يقلل كذلك من أثر الإهمال مرة أو مرتين في التوزيع الأسبوعي للدواء . ومن

الواضح أنّ احتمال تكرر العدوى في المناطق ذات التوطن الشديد يزداد عندما ينتشر العلاج على نطاق أوسع . ولا يمكن تجنب التوقف عن توزيع الدواء في المدارس بسبب العطلات .

وليس ثمة شك في ضرورة توجيه الأولوية القصوى في الحماية الدوائية الجماعية إلى فئتين من السكان هما النساء الحوامل والمرضعات ، والرضّع وصغار الأطفال . وتوزيع الأدوية على هاتين الفئتين من خلال الخدمات الصحية العادية والمدارس ليس بالأمر الصعب . ولكن لا يشمل التوزيع دائما نسبة كبيرة من النساء والأطفال ، نظرا لأن التغطية الدوائية الكاملة مستحيلة في المناطق الريفية . وفي المناطق الموبوءة بشدة يعدّ إعطاء الدواء مرة أسبوعيا أو كل أسبوعين لصغار الأطفال من المترددين على عيادات الأطفال ذا قيمة خاصة نظرا لأن إصابة الأطفال دون الخامسة من العمر بالبرداء يمكن أن يكون خطيرا ، وكثيرا ما يؤدى إلى الوفاة .

ويجب أن تقع مسؤولية الوقاية الدوائية من البرداء على عاتق الخدمات الصحية الوطنية وأن تتحمل الحكومة نفقات ذلك بصفة اساسية ، ولو أن وكالات المساعدة الثنائية أو متعددة الأطراف يمكن أن تقدم مساعدة جوهرية في التنظيم والإنفاق اللازمين .

ويبين الجدول ١١ جرعات الأدوية الرئيسية التي يمكن أن تعطى للوقاية الدوائية الجماعية في مجموعة صغيرة نسبيا لديها مناعة بسيطة ، أو في تجمعات سكانية منيعة تعيش في منطقة تتوطن فيها البرداء .

وهذه الأدوية التي تؤخذ للوقاية العامة ليس لأى منها آثار جانبية خطيرة إذا ما أخذت بالجرعة السليمة . ونطاق قبول البروغوانيل والبيريميتامين في هذا الصدد أوسع منه بالنسبة لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين.

الجدول ١١ ــ جرعات الأدوية التي تؤخذ للوقاية الجماعية

الدواء	مجموعات ذات مناعة محدودة (جرعة البالغين)	تجمعات سكانية لديها مناعة جزئية في مناطق توطن البرداء (جرعة البالغين)
البروغوانيل	١٠٠ ــ ٢٠٠ مغ يوميا	٣٠٠ مغ مرة أسبوعيا[١]
البيريميتامين	٢٥ ــ ٥٠ مغ مرة أسبوعيا	٢٥ مغ مرة أسبوعيا[١]
الكلوروكين	٣٠٠ ــ ٦٠٠ مغ من القاعدة مرة اسبوعيا	١٥٠ ــ ٣٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا
الأموديا كين	٤٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا	٢٠٠ ــ ٤٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا

(١) لابد من الرصد المنتظم لاستجابة طفيليات البرداء لهذه الأدوية واستبدالها بغيرها إذا تبيّن وجود مقاومة

أوبئة البرداء

ينبغي توجيه عناية خاصة إلى أوبئة البرداء . ولا تكفي الجرعات آنفة الذكر لمكافحة البرداء الوبائية في المجتمعات الريفية . وينصح باستخدام الجرعات التالية من مبيدات المتقسمات schizontocides ذات الفاعلية التامة.

	جرعة واحدة فورية للبالغين	جرعة متابعة للبالغين
الكلوروكين	٦٠٠ مغ من القاعدة	٣٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا
الأموديياكين	٦٠٠ مغ من القاعدة	٤٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا

وتقع مسؤولية خاصة على عاتق موزعي الأدوية ، فلا بد لهم من التأكد من أن الدواء قد ابتُلع حقا ولم يُتقيأ ، وأن كل السكان يأخذونه . ويجب أن يستمر توزيع الدواء لمدة شهر بعد انتهاء الوباء بصورة مؤكدة . كما يجب أن يؤخذ في الاعتبار احتمال انتكاس برداء المتصورة النشيطة P. vivax ومعاودة برداء الربع بعد عدة أسابيع أو شهور من وقف تعاطي الدواء .

وقد استعملت توليفات دوائية متنوعة (كلوروكين مع بيريميتامين ، وكلوروكين مع كلوربروغوانيل ، وأمودياكين مع بريماكين ، وبيريميتامين مع دابسون) لوقاية مجموعات صغيرة نسبيا . وتراوحت النتائج بين النجاح والفشل . ويرتبط هذا بوجه عام بانتظام وكمال طريقة تعاطي الدواء ، كما أنه يعكس درجة قبول الأدوية والدوافع لدى السكان .

وحتى الآن لم تجد الأدوية مديدة المفعول مكانا محددا لها في برامج مكافحة البرداء ولكن يمكن استعمالها بفعالية في ظروف خاصة .

استعمال الأدوية في برامج مكافحة البرداء واستئصالها

قبل المضيّ في وصف طرق استعمال الأدوية المضادة للبرداء في برامج الاستئصال لابد من التأكيد على ضرورة اعتبار دراسة استجابة ذراري الطفيليات المحلية للأدوية المقترحة جزءا من المرحلة التحضيرية ، كما يجب رصد مدى الاستجابة باستمرار . وبهذه الطريقة يمكن الكشف مبكرا عن وجود أو ظهور ذرار مقاومة للدواء واستعمال أدوية بديلة مناسبة[٤] .

والأنواع الرئيسية الثلاثة للعلاج بالأدوية في برامج استئصال البرداء هي : العلاج الظني والتوزيع الجموعي للأدوية ، والعلاج الجذري .

(٤) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ المعالجة الكيميائية للبرداء ومقاومة الأدوية المضادة لها : تقرير لمجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية .

العـــلاج الظنـــي

يعطى هذا العلاج لشخص يظن أنه أصيب بالبرداء أو يشتبه في اصابته بها . ويتكون هذا العلاج من جرعة واحدة من أحد مركبات ٤ ــ أمينوكينولين ، بالإضافة إلى مبيد للعرسيات gametocytocide أو مبيد للأبواغ sporontocide . ويهدف العلاج الظني إلى تخفيف حدة الأعراض ومنع انتقال المرض حتى يتأكد التشخيص ويبدأ العلاج الجذري .

ويتمثل العلاج الظني عمليا في تعاطي ٤٥٠ ــ ٦٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين أو الأمودياكين بالإضافة إلى ٣٠ ــ ٤٥ مغ من البرماكين أو ٢٥ ــ ٥٠ مغ من البيريميتامين (جرعات البالغين) . وفي نفس الوقت يفحص فلم من الدم ، فإذا كانت النتيجة ايجابية أعطي علاج جذري . ويجب تخفيض الجرعات للأطفال بالتناسب .

وينبغي إعطاء مبيد بديل للمتقسمات في المناطق التي تنتشر فيها على نطاق واسع ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين . ويمكن أن يكون هذا البديل هو ٥٠ مغ من البيريميتامين مع غرام واحد من السلفادكسين أو غرامين من السلفالين . وفي العلاج الظني يمكن إضافة البرماكين (٣٠ ــ ٤٥ مغ مرة أسبوعيا) أثناء فترة الانتقال حيث ان البيريميتامين لا يؤثر على العرسيات في حالة انتشار المقاومة للبيريميتامين .

ويختلف العلاج باستعمال جرعة واحدة في العيادات أو في أقسام المرضى الخارجيين عن العلاج الظني ، في عدم احتوائه على مبيد للعرسيات أو مبيد للأبواغ sporontocide . ويستخدم هذا العلاج في المناطق التي تتوطن فيها البرداء بدرجة مرتفعة ولا يوجد برنامج لاستئصالها وفي مثل هذه المناطق يجب استعمال مبيد المتقسمات المناسب ، الذي يدخل في تركيب الأدوية المستعملة في العلاج الظني ، للعلاج ذي الجرعة الواحدة .

التوزيع الجموعي للأدوية

التوزيع الجموعي للأدوية هو توزيع دواء معين على كل فرد في مجموعة معينة . ويمكن أن يعني ذلك جميع السكان في منطقة موبوءة ، أو جماعات خاصة مثل الأطفال والنساء الحوامل ، أو أعضاء فريق عمل بين جميع السكان .

وفي برامج استئصال البرداء يمكن استخدام التوزيع الجموعي للأدوية ، في مستوى محلي في الحالات الآتية : (١) حيثما تستمر بؤر صغيرة في البقاء بعد إعاقة الانتقال في مكان آخر، (٢) عند حدوث فاشية بؤرية في مرحلتي التوطيد أو الصيانة ، وذلك بالإضافة إلى رش مبيدات الحشرات واتخاذ تدابير أخرى، (٣) في الحالات التي تنشط فيها حركة السكان

ويتجمع فيها الناس من مختلف أنحاء البلاد ويمكن استخدام التوزيع الجموعي للأدوية أيضا كإجراء إضافي في طور الهجوم عندما لا يعوق رش المبيدات الحشرية الثمالية residual انتقال المرض تماما ، ولكنه لا يصلح كبديل للرش على نحو صحيح .

ويواجه استخدام التوزيع الجموعي للأدوية صعوبات عديدة ، ولذا يجب توخي الحذر الشديد عند النظر في تطبيقه . ومن المشاكل التنفيذية الصعوبات التي تواجه العاملين عند توزيع الأدوية ، وتحديد الأفراد الذين يقومون بإمساك السجلات ، ومواقف السكان ومعتقداتهم ، ونظام التوزيع المُكَلِف والدقيق التنظيم الذي يتطلبه القيام بفعالية بهذا العمل . وتنشأ المشاكل الفنية عن معدل تعاطي الدواء اللازم بالنسبة للأدوية المتوافرة في الوقت الحاضر ، والصعوبة في تحقيق التغطية الكاملة المطلوبة إذا أريد لهذه الطريقة أن تكون فعالة ، واحتمال حدوث آثار جانبية ، يمكن أن تكون حقيقية أو غير حقيقية ، وظهور ذرار من الطفيليات مقاومة للدواء[٥] .

ويمكن القيام بالتوزيع الجموعي للأدوية إما بالتوزيع المباشر للأقراص تحت الإشراف ، أو بخلْط الدواء بملح الطعام المستعمل في التحضير اليومي للغذاء . وغالبا ما تعرف هذه الطريقة الأخيرة للتوزيع غير المباشر للأدوية والتي أدخلت في البرازيل في الخمسينات بطريقة بينوتي[٦] .

وقد ووجهت عدة صعوبات عند استخدام طريقة بينوتي ميدانيا . فقد يحصل مجتمع ما على حاجته من الملح من مجموعة متنوعة من المصادر ، وهكذا توجد مشاكل ضخمة في محاولة تحديد المصدر الذي جاء منه الملح حتى يمكن إضافة المركب المضاد للبرداء . ومن الصعب ضمان التوزيع المتساوي للدواء الفعال في الملح قبل التعبئة ، كما أن الدواء يمكن في ظروف الرطوبة أن يتركز أو يتسرب إلى جزء من الوعاء . وبما أن الاستهلاك الفردي من الملح متفاوت فسوف تتفاوت بالتالي جرعة الدواء ، ويستهلك بعض الناس قدرا ضئيلا من الملح أو قد لا يستهلكونه ، وبالتالي لا يستعملون الدواء . ولأن الأطفال بشكل خاص يستهلكون القليل من الملح أو لا يستهلكونه بالمرة فهم يمثلون الفئة الأكثر تعرضا للخطر في ظل هذه الطريقة . وهكذا حالت هذه الصعوبات دون تطبيق هذه الطريقة التي كانت تبدو لأول وهلة

(٥) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٣٧٥ ، ١٩٦٧ . المعالجة الكيميائية للبرداء : تقرير مجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية .

(٦) انظر : اي . بوليني (١٩٦٠) : إرشادات لاستعمال الملح المخلوط بالأدوية (طريقة بينوتي) في برامج استئصال البرداء (وثيقة غير منشورة : WHO/MEM/1).

بسيطة وفعالة . وبالتالي يحتمل ألا تكون طريقة توزيع الملح المخلوط بالدواء مفيدة إلّا في بعض الظروف الخاصة جدا . وقد ثبت أن هذه الطريقة ناجحة جدا في جويانا وايران وسورينام ، كما يمكن تطبيقها في أية مناطق أخرى يمكن فيها تحديد مصدر واحد للملح ويمكن مراقبته . وفي هذه الطريقة يتم خلط محلول مركز من أحد أملاح الكلوروكين أو الأموديا كين مع الملح قبل تعبئته . ويتم هذا باستخدام آلة (كخلاط خرسانة مثلا) ، ويستلزم ذلك نفقات رأسمالية محدودة . ومع ذلك تتطلب هذه العملية درجة ما من الادارة مما لا يتيسّر إلا للحكومات أو المؤسسات الصناعية الكبرى .

والأدوية المضادة للبرداء التي تصلح للاستعمال مع الملح المداوى هي الكلوروكين والأموديا كين . وقد أدى استعمال البيريميتامين لهذا الغرض في التجارب الميدانية الأولى إلى الظهور السريع لمقاومة الأدوية بشكل مستمر . والكلوروكين هو أكثر الأدوية استعمالا في توزيع الملح المداوى إلا أن قاعدة الأموديا كين وهي الأقل مرارة من الكلوروكين قد استعملت بنجاح في سورينام .

وفيما يلي الاشتراطات العامة لهذه الطريقة :

(١) لابد أن يكفل الإمداد بملح الطعام استهلاك الملح المداوى فقط . وقد يتطلب ذلك إجراء تشريعيا وقدرا كبيرا من التثقيف الصحي العام .

(٢) يجب أن يؤخذ الملح بانتظام وبكميات معروفة حتى يمكن حساب تركيز الدواء بالنسبة لمتوسط الاستهلاك اليومي للسكان .

(٣) يجب أن يراعى في التركيز النهائي للدواء أن تكون الجرعة الأسبوعية من قاعدة الكلوروكين أو الأموديا كين هي ٣٠٠ ـــ ٤٠٠ مغ .

(٤) يجب ألا يزيد تركيز الكلوروكين في الملح عن ٤ غ / كغ وإلا أصبح طعم الملح مرا .

(٥) يجب أن يتم الخلط والتعبئة بطريقة تمنع التركيز غير المنتظم للدواء وتسربه مع التخزين .

(٦) من الضروري متابعة النتائج بانتظام وذلك للكشف عن أي صعوبات فنية أو تنفيذية أو بشرية يمكن أن تمنع استهلاك الجرعة المقررة ، حيث إن تطبيق هذه الطريقة البارعة أصعب مما يتوقع .

ولابد من رصد استجابة الطفيليات للأدوية باستمرار في كل برامج التوزيع الجموعي للأدوية ، لضمان الكشف المبكر عن مقاومة الدواء كما يجب أن تؤخذ في الاعتبار التفاعلات الضارة للأدوية والتي يمكن أن تحدث في الفئات العمرية المختلفة .

العـــلاج الجـذري

سبق أن نوقش العلاج الجذري لبرداء المتصورة النشيطة بالتفصيل في الفصل السادس . وهناك عدد من العوامل التي تستدعي تعديل كمية البريماكين المعطاة عادة للشفاء الجذري منها . وبالإضافة إلى ذلك عادة ما يعطى في برامج استئصال البرداء علاج جذري في الوقت المناسب في كل حالات المرض ، بما في ذلك الحالات التي تسببها المتصورة المنجلية لاحتمال وجود خمج كامن بالمتصورة النشيطة ، وكذلك طفيلمية parasitaemia واضحة بالمتصورة المنجلية ، كما أن البريماكين يقضي على أية عرسيات من المتصورة المنجلية تكون باقية على قيد الحياة .

وفي كثير من البرامج يستمر مقرر العلاج الجذري لمدة ٥ أيام فقط ، يؤخذ في كل يوم منها ١٥ مغ من البريماكين تحت الإشراف الطبي . كما يعطى ١٫٥ غ من الكلوروكين القاعدي في الأيام الثلاثة الأولى . والسبب في قصر مدة هذا المقرر يكمن في ضرورة الإشراف على العلاج ، وهذا ممكن عمليا لمدة ٥ أيام ، ولكنه يواجه صعوبة بالغة إذا أعطي العلاج لمدة ١٤ يوما . ولا ينجح دائما هذا العلاج القصير الأجل في استئصال برداء المتصورة النشيطة . ويجب كشف النكسات بطرق المراقبة مثل الكشف عن الحالات الفاعلة والمنفعلة ، ومتابعة الحالات التي جرى علاجها .

وفي جنوب غرب المحيط الهادى يتطلب الشفاء الجذري من بعض ذراري المتصورة النشيطة كميات من البريماكين أكبر من المعتاد . ويتم عادة استعمال جرعات يومية تبلغ ٢٢٫٥ مغ من البريماكين لمدة ١٤ يوما . ويحتمل حدوث نكسات حتى مع استخدام هذا المقرر . وتواجه هذا المقرر صعوبات تنفيذية إذا ما تقرر استخدامه كإجراء روتيني في برنامج استئصال البرداء .

وقد استخدم العلاج الجذري الشامل في بعض المناطق . ولكن يجب أن تكون المنطقة محدودة جدا ، وعدد الأفراد الذين يشملهم العلاج صغيرا إذا ما أريد إتمام العملية بفعالية . ومن الواضح أن هذا النوع من العلاج يصبح مضيعة للوقت إذا كان انتقال المرض مستمرا . وعلى ذلك فعند استخدامه في حالة بؤر صغيرة متبقية يجب أن يصحبه رش مبيدات ثمالية

residual فعالة ، أو ينفّذ في وقت من العام ينعدم فيه انتقال المرض . وبسبب طول مدة المقرر العلاجي فإن أي تحرك للناس يزيد من صعوبة الإشراف على هذا النوع من توزيع الأدوية .

الوقاية من البرداء التى تحدث عرضيا بنقل الدم

في الآونة الأخيرة اكتسب موضوع انتقال البرداء بصورة عارضة من خلال عمليات نقل الدم بعض الأهمية ، وجرى وصف وتحليل عدد كبير من هذه الحالات ، كما نوقشت الطرق المختلفة لاختيار المتبرعين بالدم في المناطق غير الموبوءة بالبرداء وامكانية استخدام اختبارات المناعة في ظروف معينة . وقد أدت الزيادة المذهلة في السفر بين البلدان في العقد الماضي إلى تعرض كثير من المتبرعين بالدم للمرض ، وبالتالي فانهم يمكن أن ينقلوا البرداء بوساطة نقل الدم . وغالبا ما يستبعد المتبرعون على أساس ضرورة مرور مدة محددة بعد تعرضهم للبرداء . وإذا أدى ذلك إلى استبعاد نسبة كبيرة من مجموع المتبرعين فمن الممكن التفكير في علاج جذري للمشتبه فيهم ، على أن تصاحب ذلك اختبارات مصلية إن أمكن .

وفي المناطق الموبوءة يحتمل أن ينقل كل المتبرعين تقريبا البرداء عند نقل دمهم ، ولذلك يصبح الاستعمال الروتيني للأدوية المضادة للبرداء ضروريا للوقاية من البرداء المحدثة عرضيا ويمكن استعمال الدم المأخوذ من متبرعين في حالات الطوارىء أو من رعيل من المتبرعين جيد التنظيم . وفي الحالة الأولى يكون علاج متلقي الدم هو السياسة الأفضل ، أما في الثانية فيمكن تحديد نظام للوقاية الكيميائية الروتينية لهذا الرعيل المنظم من المتبرعين .

وإذا كانت الوقاية الكيميائية الروتينية المنظمة لرعيل المتبرعين في منطقة موبوءة غير ممكنة يعطى المتلقون علاجا يقضي على أية طفيليات يحتمل وجودها في الدم المنقول . فإذا كانت الطفيليات حساسة بطبيعتها لمركبات ٤ ــ أمينوكينولين فإنه يمكن لمقرر معيارى من الكلوروكين (٥ر١ غ في ثلاثة أيام للبالغين) أن يقضي على أي عدوي مكتسبة بهذه الطريقة . أما إذا كانت الطفيليات من ذرار مقاومة للأدوية فيعطى علاج بديل مناسب (انظر الصفحات ١٧٣ ــ ١٧٥). ويمكن آن يبدأ هذا المقرر في اليوم السابق لنقل الدم أو أثناء النقل. ولا توجد طفيليات خارج الكريات الحمر في هذه الظروف ، وبالتالي لا ينصح باستعمال البريماكين. ويمكن مواجهة الموقف بطريقة مزدوجة باستخدام الوقاية الكيميائية بالنسبة لرعيل المتبرعين ، والعلاج الوقائي بالنسبة للمتلقّين.

تكلفة الإعطاء الجموعي للأدوية

يمكن حساب تكلفة الأدوية وحدها بسهولة نسبية على الرغم من أن تكلفة المركب الواحد تختلف من بلد إلى بلد نظرا لاختلاف المورّدين وتكاليف النقل والرسوم الجمركية . ولكن من الصعب تقدير التكلفة الكلية لمشروع للتوزيع الجموعي للأدوية لأنها لا بد أن تشمل تكاليف التنفيذ والتقييم . ففي مشروع في السنغال يهدف إلى حماية الرضع والأطفال حتى سن ١٤ سنة كانت التكلفة التقريبية في عام ١٩٧٢ هي ١٦ر٠ دولار أمريكي لكل طفل في السنة . ولا يشمل ذلك تكلفة توزيع الدواء التي قدرت بـ ٠٤ر٠ دولار أمريكي . وفي ذلك المشروع كانت الأدوية توزع عن طريق الجمعيات التعاونية الزراعية .

ويختلف نوع ومعدل التوزيع الجموعي للأدوية اختلافا كبيرا من بلد إلى آخر بحيث لا يمكن الاستعانة بالتكلفة في بلد ما لتقدير التكلفة في بلد آخر . وتراوحت التكاليف المسجلة في أفريقيا في عام ١٩٧٣ بين ٢٠ر٠ و ٨٠ر٠ دولار أمريكي لكل شخص في السنة[٧] .

وقد أظهر تقدير آخر للتكاليف أعد عام ١٩٧٣ في أفريقيا المدارية وبالنسبة لتعداد سكاني يبلغ مليون نسمة يعيش ٧٥ ٪ منهم في مناطق ريفية ، أن التكلفة السنوية للوقاية الدوائية بالكلوروكين وفقا لنظام الوقاية الكيميائية مرة أسبوعيا للأطفال والنساء الحوامل ، وكذلك للعلاج ذي الجرعة الواحدة لنوبات البرداء بين بقية السكان تبلغ نحو ١٨٥٠٠٠ دولار أمريكي ، أي ما يقرب من ١٨٥ر. دولار أمريكي لكل شخص في السنة[٨]. ويشمل ذلك التكاليف المحتملة لتوزيع الأدوية.

ولكن دلّت أحدث التقديرات التي أعدت لجمعية الصحة العالمية الحادية والثلاثين (عام ١٩٧٨)[٩] على أن العلاج ذا الجرعة الواحدة لحالات الحمى (ويفترض أن معظمها تسببه البرداء) في أفريقيا المدارية باستعمال أقراص الكلوروكين المحتوية على ١٠٠ مغ من القاعدة بمتوسط جرعة يبلغ ١٠ مغ / كغ من وزن الجسم لوقاية مليون من السكان يتطلب

---

(٧) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ . المعالجة الكيميائية للبرداء ومقاومة الأدوية المضادة لها : تقرير مجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية .

(٨) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٥٤٨ ، ١٩٧٤.التقرير السادس عشر للجنة خبراء منظمة الصحة العالمية للبرداء .

(٩) استراتيجية مكافحة البرداء ، تقرير المدير العام إلى جمعية الصحة العالمية الحادية والثلاثين(وثيقة غير منشورة لمنظمة الصحة العالمية ج ٣١ / ١٩) .

٤٥٠٠٠٠٠ قرص . وعلى أساس سعر ١٠ دولارات أمريكية لكل ألف قرص فإن التكلفة الكلية للدواء (باستثناء نفقات التوزيع) تصل إلى ٤٥٠٠٠ دولار أمريكي، أي أن متوسط تكلفة وقاية الشخص الواحد تبلغ ٠٫٠٥ دولار أمريكي . ونظرا لأن تكاليف التوزيع وتقييم نتائج مثل هذا البرنامج تختلف اختلافا كبيرا من بلد لآخر ، ونظرا لاعتمادها على الأجور والمرتبات والنقل والنفقات الطارئة الأخرى ، فإن التقديرات المذكورة أعلاه تعد ذات قيمة بيانية فقط ، ولو أنها يمكن أن تساعد الإداريين الصحيين في التخطيط لبرامج مكافحة البرداء (الملاريا) .

وخلاصة القول أنه يبدو أن الوقاية من البرداء باستعمال الدواء المناسب أو التوليفة الدوائية المناسبة ممكنة نظريا في معظم الأحوال . وحتى عندما يقل الخطأ البشري إلى أدنى حد مثلما يحدث في ظل النظام العسكري الصارم ، فإن حالات البرداء تستمر في الظهور بسبب عدم تحقيق الانتظام المطلق في تعاطي الدواء ، إذ يُغفل الأفراد أحيانا أخذ الجرعات الموصوفة وخاصة عندما يختل الروتين المتّبع . وبالتالي لا يمكن توقع أن يحقق السكان أو حتى قطاعات معينة منهم الانتظام المطلق ، ومن غير الممكن توفير الإشراف الكافي لضمان انتظامهم . ولهذه الأسباب مجتمعة لا يجب توقع الكثير من التوزيع الجموعي للأدوية . خاصة وأن نوبات البرداء يمكن أن تصيب حتى الأفراد الذين توصف لهم وقاية كيميائية فردية .

الملاحق

الملحـــق ١

شرح المصطلحات والتعريفات[1]

يقدم هذا الشرح بعض المصطلحات الفنية التي استخدمت في نص هذا الكتاب بدون تعريف ، ويقتصر على المصطلحات ذات الصلة المباشرة بالمعالجة الكيميائية للبرداء . وقد صيغت التعريفات خصيصا لاستخدامها في هذا الكتاب ، وهي ليست بالضرورة صالحة لأي غرض آخر .

الآثار المؤذية للأدوية Adverse effects of drugs — يشمل هذا المصطلح جميع الآثار غير المرغوب فيها التي تحدث في الانسان نتيجة تناوله دواء ما . ويمكن تصنيف هذه الآثار تصنيفا عاما تبعا لروزنهايم (١٩٥٨)[2] كما يلي : (أ) **الآثار السامة** وترجع إلى الإفراط في الجرعة إما عن طريق جرعة واحدة كبيرة من الدواء أو بالتراكم، (ب) **الآثار الجانبية** غير المرغوب فيها من الوجهة العلاجية ولكنها تمثل عواقب لا يمكن تجنبها وتنجم عن تناول دواء ما (مثل الغثيان والقياء بعد تعاطي الكلوروكين والمعدة فارغة ، أو انخفاض ضغط الدم عقب حقن الكينين في الوريد)، (جـ) **الآثار الثانوية** ، وهي التي تنتج بطريق غير مباشر عن مفعول أحد الأدوية (مثل داء المبيضّات الذي يحل بالمرضى الذين يأخذون علاجا مطولا بأحد أدوية التتراسيكلين)، (د) **عدم التحمل** وهو حد أدنى

(١) هذا الشرح مبني جزئيا على مصطلحات البرداء (الملاريا) واستئصالها : **تقرير لجنة صياغة** ، جنيف، منظمة الصحة العالمية ، ١٩٦٣ . وهناك تعريفات كثيرة تتعلق بالدوائيات السريرية clinical pharmacology مأخوذة عن د . ر . لورانس، **الدوائيات السريرية** ، الطبعة الرابعة، ١٩٧٣ .

(٢) **Rosenheim, M.L. (1958) Introduction with a note on termionlogy. In : Rosenheim. M. L. and Moulton, R., ed., Sensitivity reactions to drugs. A symposium organised by the Council for International Organisations of Medical Sciences, Oxford, Blackwell, PP, 1 - 5.**

منخفض للاستجابة للمفعول الفيزيولوجي الطبيعي لدواء ما (مثل الدوام والصمم والزغللة التي تسببها جرعة عادية من الكينين لبعض المرضى) ، (هـ) **التحساس الذاتي** وهو رد فعل نوعي غير عادي لدواء ما (مثل حل الكريات الحمر في بعض المرضى بعد تعاطي البريماكين) ، (و) **الحساسية المرتفعة أو التفاعل الأرجي** ويرجع إلى استجابة مناعية غير عادية بعد التحساس السابق بواسطة دواء ما (مثل الحساسية للبنسلين) .

مضاهىء ــ Analogue ويطلق في مصطلحات علم الكيمياء على مجموعة من المواد لها صفات متشابهة أو تشترك في بعض الخصائص المميزة .

أدوية مضادة للفوليك (أو مضادات الفولات) ــ Antifolic drugs (or antifolates) وهي مركبات تبطل مفعول الإنظيم المختزل لثنائي هدروفولات (إنظيم يشترك في اختزال ثنائي هدروفولات إلى رباعي هدروفولات) وبالتالي يوقف التكون المبكر للحموض النووية التي لها دور في نمو طفيليات البرداء . ويطلق هذا المصطلح على مركبات ثنائي أمينو البيريميدين وثنائي الغوانيد والمركبات ذات الصلة .

هجمة ــ Attack فترة المرض الحاد الظاهر وتتكون من نوبة حمى واحدة أو عدة نوبات مصحوبة غالبا بأعراض أخرى . وغالبا ما يطلق على نوبة الهجمة الأولى التي تلي فترة الحضانة « الهجمة الاوّلية » .

التوافر البيولوجي ــ Bioavailability ويطلق على معدل ودرجة امتصاص دواء ما من شكله الصيدلي ، ويتم حسابهما من العلاقة البيانية بين التركيز في الدم والوقت أو بمعدل افراغ الدواء في البول .

حمى البول الأسود ــ Blackwater fever مجموعة من الأعراض يسودها تحلل حاد للكريات الحمر داخل الأوعية الدموية ، مع البيلة الهيموغلوبينية ، وغالبا يتلوها فشل في عمل الكليتين . وتصحبها عادة حمى ، وترجع بشكل عام إلى برداء المتصورة المنجلية .

نســـــل ــ فقســــة ــ Brood أشكال من طفيلي الملاريا خارج الكريات الحمر تنتمي إلى نفس الجيل من دور الحياة وتكون تقريبا في نفس الطور من النمو .

حــامل (المـــرض) ــ Carrier شخص يحمل طفيليات البرداء سواء كان ذلك مصحوبا بأعراض سريرية أو غير مصحوب بها .

الوقـاية الكيميـائيــة ــ Chemoprophylaxis الوقاية أو الحماية من المرض عن طريق المعالجة الكيميائية .

تجــربــة ســـريريــة ــ Clinical trial تقييم مفعول أو مفعولات دواء ما عن طريق التجريب على الانسان . وتقاس الاستجابة بثلاث طرق : (أ) في حالة الاستجابة المتدرجة تحدّد العلاقة بين التأثير الذي تم قياسه والجرعة ، (ب) في حالة الاستجابة الكلية أو المنعدمة يقيّم تأثير الدواء بوجود أو إنعدام رد فعل معيّن ، (جـ) في حالة الاستجابة المباشرة تُزاد جرعة الدواء حتى يتم الحصول على التأثير المطلوب .

نسيلــة ــ Clone مجموعة من الكائنات الحية المتماثلة تنحدر من خلية واحدة عن طريق التكاثر اللاجنسي . وبالنسبة لطفيليات البرداء يتم الحصول على هذه النسيلات من الاشكال الموجودة داخل الكريات الحمر باستخدام طريقة التخفيف والمزرعة في الزجاج .

المطاوعـة ــ Compliance الالتزام الصارم من جانب المريض بتعليمات الطبيب بشأن طريقة ونظام تعاطي الدواء وجرعته .

متجانس ــ Congener في مصطلحات علم الكيمياء يطلق على فئة من المركبات ذات أصل واحد ، أي أنها تنتمي إلى نفس الزمرة الكيميائية ، وتشتق من نفس المركب الأصلي . فمثلا مركبات ٤ ــ أمينوكينولين متجانسة مع بعضها البعض أو متجانسات بعضها لبعض .

مزرعة — Culture مستعمرة من طفليات البرداء (الأشكال الموجودة داخل الكريات الحمر عادة) بعد أن تم تكاثرها والإبقاء عليها في الزجاج . وتستخدم هذه المزارع لأغراض تجريبية متنوعة مثل تقدير حساسية الطفيلي المستقرة لأدوية معينة .

شفاء سريري — Cure, clinical التخلص من أعراض البرداء مع عدم التخلص نهائيا من العدوى .

شفاء جذري — cure, radical تخلص الجسم نهائيا من طفيليات البرداء بحيث لا تحدث نكسات للمرض .

شفاء كبتي — Cure, suppressive تخلص الجسم نهائيا من طفيليات البرداء بواسطة علاج كبتي مستمر .

تقدير الجرعات — Dosage كمية الدواء التي تُعطى لعلاج حالة معينة وتتدرج عادة تبعا لسن ووزن آخذ الدواء . ويقصد بجدول الجرعات كمية الدواء والمدة الفاصلة بين الجرعات المناسبة .

الجرع — Dose كمية موصوفة من الدواء تؤخذ مرة واحدة أو خلال مدة معينة . ويجب تحديد كميات مضادات البرداء بوحدات النظام المتري أي بالميليغرامات (أو الكسور العشرية للغرام) أو وحدات حجمية مناسبة (كالميليلتر) . وتفضل وحدات النظام المتري على أية قياسات كانت شائعة الاستخدام في الماضي (مثل القمحة) .

جرعة البالغين — Dose, adult كمية الدواء التي تُعطى لشخص بالغ متوسط الوزن .

جرعة تحميل — Dose, loading وهي الجرعة الأوّلية من الدواء وتكون أكبر من الجرعة التي تليها ، وتعطى بغرض توفير تركيز فعال للدواء في الدم بسرعة . وتعرف كذلك بالجرعة الأولية .

جرعة وحيدة — Dose, single كمية من الدواء توصف لأخذها مرة واحدة بغرض إحداث تأثير ما بدون مداواة أخرى .

دواء — **Drug** ١ – مادة أو مزيج من مواد يقصد من استعمالها منع مرض أو حالة بدنية غير طبيعية أو الأعراض الناتجة عنهما في الانسان أو الحيوان ، أو تخفيف حدتهما أو علاجهما .
٢ – أي مادة أو منتج يستعمل أو يعتزم استعماله لتغيير أو استكشاف نظم فيزيولوجية أو حالات مرضية لصالح آخذ المادة أو المنتج[١] .

دواء واق سببي — **Drug, causal prophylactic** انظر الوقاية السببية .

داواء مستخزن — **Drug, repository** دواء أو مستحضر دوائي شحيح الذوبان في الماء عندما يحقن في العضل أو تحت الجلد يكوّن مستودعا موضعيا تنطلق منه المادة الفعالة إلى الدورة الدموية بالتدريج ، ويعرف أيضا بـ « المستحضر المدخر Depot preparation » .

إقتران دوائي — **Drug association** تعاطي دواءين أو أكثر في نفس الوقت إما في شكل مستحضرات منفصلة أو مركبة .

فشل دوائي — **Drug failure** انعدام أو عدم كفاية مفعول الدواء عقب تعاطيه بالجرعة الفعالة العادية . ومن المهم التمييز بين الأسباب التي تؤدي إلى الفشل الدوائي مثل نقص امتصاص الدواء ، أو المعدل غير العادي لتحلله أو إفراغه ، وبين مقاومة الطفيلي للدواء .

التركيبة الدوائية — **Drug formulation** شكل المنتج الصيدلي النهائي مثل الأقراص أو الاكسير أو الحقنة وتعني أيضا مكونات الصياغة المناسبة وتشمل مواصفات المواد الخام والعمليات المطلوبة لتحضيرها .

التآثر الدوائي — **Drug interaction** التغير في المفعول الدوائي أو خصائص دواء ما في حالة تعاطيه مع دواء آخر .

---

(١) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٣٤١ ، ١٩٦٦ ، الصفحة ٧

الرصد الدوائي — Drug monitoring فيما يتعلق بمشكلة الآثار الضارة للأدوية يعني أي إجراء يقصد منه توفير معلومات منهجية عن العلاقة السببية المحتملة بين تعاطي مواد طبية أو مواد أخرى والآثار الطبيعية على السكان المعنيين . والنظامان الرئيسيان للرصد الدوائي هما : (أ) التقارير الفردية من المهنيين المعنيين بالرعاية الطبية للسكان ، (ب) الرصد بواسطة مراكز مرجعية معيّنة أو الاستقصاءات المنظمة .

مستقبلات الأدوية — Drug receptors مصطلح مناسب لوصف مكونات الخلية التي تتفاعل معها الأدوية . ويعتقد أن لهذه المستقبلات حجما جزيئيا يمثل جزءا من التركيب الدهني البروتيني لغشاء الخلية . وكما هي الحال بالنسبة للإنظيمات تعتبر النوعية المحددة أو التخصص هي الخاصية المميزة لمستقبلات الأدوية .

تحمّل الدواء — Drug tolerance حالة تتطلب زيادة في جرعة الدواء للحصول على تأثير أحدثته قبل ذلك جرعة صغرى . ويتعلق هذا المصطلح بالمريض ، وهو ليس مرادفا لظهور مقاومة نوعية للدواء بواسطة الكائن الحي المسبب للمرض .

استعمال الأدوية — Drug utilization تسويق الدواء وتوزيعه ووصفه واستعماله في مجتمع ما مع الإشارة بصفة خاصة إلى العواقب الطبية والاجتماعية والاقتصادية الناتجة .

التأثير الممتد — Extender effect ويعني البطء في تحلل أو إفراغ الدواء (أو مستقبله الفعال) والناتج عن تعاطي مادة أخرى في نفس الوقت .

حمى — Fever ارتفاع غير طبيعي في درجة حرارة الجسم يمكن تصنيفه كما يلي : (أ) مستمر ، أو (ب) متردد (يتميز بانخفاض درجة الحرارة مع عدم عودتها إلى مستواها العادي) أو (جـ) متقطع (يتخلله فترات من درجة الحرارة الطبيعية) .

صيغ المركبات العضوية — Formulae of organic compounds تستخدم أربعة أنواع من الصيغ لوصف أي مركب عضوي : (أ) الصيغة الأوّليّة وتبين النسبة التي توجد بها الذرات المكونة للجزيء ، (ب) الصيغة الجزيئية وتبين الأعداد الفعلية للذرات المكونة للجزيء ، (جـ) الصيغة التكوينية وتبين تجمع الذرات في الجزيء ، (د) الصيغة البيانية وتبين وضع كل ذرة ورابطة في الجزيء .

العرسية — Gametocyte هي الخلية الأم للعرس . وفي طفيليات البرداء تنمو العرسيات الأنثوية (العرسيات الكبرى) والذكرية (العرسيات الصغرى) داخل الكريات الحمر . ويطلق الكتّاب الروس على هذه الأشكال اسم « جامونت » .

مبيد العرسيات — Gametocytocide الدواء الذي يقتل الاشكال الجنسية لطفيليات البرداء . ويشير هذا المصطلح عادة إلى المركبات ذات التأثير الانتقائي على عرسيات المتصورة المنجلية P.falciparum (أهِلّة) حيث أن هذه الخلايا لا تتأثر بشكل مباشر بالأدوية المبيدة للمتقسمات schizontocides في الدم ، والتي تهلك الأشكال اللاجنسية والجنسية للمتصورة النشيطة P. vivax والمتصورة الوبالية P. malariae والمتصورة البيضوية P. ovale .

عوز إنظيم نازعة هدروجين ٦ — فسفات الغلوكور — G6PD deficiency عوز وراثي أو ولادي في انظيم موجود في الكريات الحمر وله دور في استقلاب (أيض) الغلوكوز بواسطة كريات الدم الحمر . وللنقص في هذا الإنظيم صلة بالصبغي س chromosome ويظهر بوضوح في الزياجيت النصفية الذكرية ويتفاوت فى الزياجيت الغيرية الأنثوية . وهناك نوعان من عوز هذا الانظيم ، النوع « أ » ويلاحظ أساسا في الزنوج ، والنوع « ب » ويحدث فقط في البيض النازحين أصلا من منطقة البحر المتوسط . وتحت تأثير بعض الأدوية تتعرض الخلايا التي تعاني من عوز هذا الانظيم إلى درجة من انحلال الكريات الحمر يؤدي إلى

الهيموغلوبينية والبيلة الهيموغلوبينية . والأدوية التي لها هذا التأثير هي الكينين ، والبرماكين ، والسلفونات ، وكثير من السلفوناميدات ، والكلورامفينيكول ، ومختلف مضادات الحمّى ، والمسكنات . وتعتمد درجة انحلال الكريات الحمر على نوع الدواء وجرعته . والمرضى الذين يعانون من خلل في عمل الكبد والكليتين أكثر تعرضا لانحلال الدم .

العمـــر النصفـــي — Half - life يرمز له غالبا بـ ن/٢ أو ١/٢ ز ، وهو الزمن اللازم لانخفاض تركيز الدواء أو تأثيره إلى النصف . ويمكن قياسه بثلاث طرق : (أ) العمر النصفي في المصوّرة (البلازما) ، (ب) العمر النصفي لتخلص الجسم من الدواء ، (جـ) العمر النصفي للتأثير البيولوجي أو تأثير الدواء على الجسم .

المناعة — Immunity وتشمل كل العمليات الطبيعية التي تمنع حدوث العدوى أو تكررها أو حدوث عدوى فوق أخرى أو التي تساعد على القضاء على الطفيليات ، أو الحد من تكاثرها ، أو التي تقلل من الآثار السريرية للعدوى . وقد تكون المناعة طبيعية (متأصلة) وليست لها علاقة بأمراض سابقة كمناعة الانسان طبيعياً لبرداء الطيور مثلا ، أو مكتسبة ، منفعلة أو فاعلة . وتنشأ المناعة المكتسبة نتيجة لعدوى سابقة . انظر أيضا نصف منيع semi - immune .

مـــدة الحضـــانـــة — Incubation period (١) المدة الزمنية التي تنقضي بين العدوى الأوّلية للبرداء في الانسان ، وبداية ظهور الأعراض السريرية . وإذا امتدت هذه المدة إلى عدة أمثالها طبيعيا فإنها تعرف بمدة الحضانة المطوّلة . ويحدث هذا في إصابات المتصورة النشيطة P. vivax ، في الخريف عند اعتدال المناخ ، حتى أن أعراض المرض لا تظهر على الشخص المصاب حتى فصل الربيع التالى . (٢) المدة اللازمة لاتمام التوالد

البوغي في البعوضة حتى الطور المعدي (وتعرف بمدة الحضانة الخارجية) .

عـــدوى (خمـــج) — Infection دخول الطفيلي أو استقراره أو بقاؤه في الثوي host ويشمل بشكل عام تكاثر الطفيلي وحالة الثوي الناتجة عن ذلك .

معـــدي (خمجـــي) — Infectious قادر على نقل العدوى (الخمج)ويطلق هذا المصطلح عادة على أطوار الطفيلي (مثل العرسية gametocyte والحيوان البوغي sporozoite) أو العامل المعدي .

الاسماء الدولية غير المسجلة الملكية — International nonproprietary names (INN) الأسماء غير المسجلة الملكية للأدوية التي بحثتها منظمة الصحة العالمية وضمتها إلى القائمة الرسمية التي تنشرها .

الطفيليـات المعـــزولة — Isolate عينة من الطفيليات ، التي ليست بالضرورة متجانسة وراثيا ، والتي جمعت في الطبيعة من ثوي host وتم حفظها في المختبر بتمريرها خلال عدة أثوياء أو باستنباتها في الزجاج . ويستخدم هذا المصطلح حاليا بشكل متزايد بدلا من المصطلح الأكثر استعمالا والأقل دقة في نفس الوقت وهو « ذريــة » . انظر أيضــا « نسيلة » و « خــط » و « عينة محفوظة » و « ذرية » .

التزامر — Isomerism ظاهرة موجودة في المركبات الكيميائية التي لها نفس الصيغ الجزيئية ولكنها تختلف في البنية الجزيئية . وتعرف المواد التي تتشابه مع بعضها البعض بالزمراء isomers . ويعتمد التزامر الهندسي والضوئي على التوزيع البيولوجي أو الفراغي للروابط الأربعة لذرة الكربون في مشتقات نواة البنزين .

مـدة الكمـــون — Latent period المرحلة التي لا يستدل خلالها على أية أعراض سريرية للمرض في الثوي الفقاري المصاب بالبرداء . ويستخدم المصطلح أحيانا في الحالات التي يكشف فيها الفحص

المجهري عن عدم وجود طفيليات ، أو وجود عدد قليل منها . وعادة ما تسبق الهجمة الأولى للملاريا مدة كمون («الكمون أثناء مدة الحضانة») كما توجد مدة واحدة أو عدة مدد للكمون بين النكسات التالية للهجمة الأولى ، وفيها تختفي أشكال الطفيلي في الكريات الحمر من الدم مع استمرار العدوى infection .

ج ق ٥٠ / ج ف ٥٠ — رمز للجرعة القاتلة للنصف / الجرعة الفعالة للنصف (الجرعة القاتلة أو الفعالة لـ ٥٠ ٪ من الحيوانات) . وهو تطوير للمنسب العلاجي مبني على النتائج التي يتم الحصول عليها من التجارب المخبرية على الحيوانات . وهو يمثل النسبة بين الجرعة القاتلة لـ ٥٠ ٪ من الحيوانات والجرعة الفعالة بالطريقة المطلوبة في ٥٠٪ من نفس الحيوانات .
LD_{50}/ ED_{50}

سلالة — خط — Line جيل من الطفيليات مر بتجارب مخبرية خاصة — عادة بعد عملية انتقاء خاصة سواء طبيعية أو مخبرية — للوصول إلى خصائص محددة (مثل مقاومة الأدوية) .

برداء غب (ثلث) حميدة — مرادف لبرداء المتصورة النشيطة P. vivax .
Malaria benign tertian

برداء مخية — نوع من البرداء الوبيلة المصحوبة بأعراض مخية وتسببها عدوى بالمتصورة المنجلية .
Malaria, cerebral

برداء مزمنة — مصطلح دارج يطلق على الحالة الصحية السيئة التي تصاحب عدوى البرداء لمدة طويلة أو تكرار العدوى ، ولا يوصى باستخدام هذا المصطلح .
Malaria, chronic

برداء المتصورة المنجلية — مرض بردائي تسببه المتصورة المنجلية .
Malaria, falciparm

برداء وافدة — انظر حالة برداء وافدة .
malaria, imported

بـــرادء محـــدثـــة — مرض بردائي يعزى إلى تأثير نقل الدم أو أي شكل من أشكال الحقن وليس عن طريق الانتقال العادي للمرض بواسطة البعوض في الطبيعة . وربما تقع البرداء المحدثة بصورة عارضة أو عمداً لأغراض علاجية أو تجريبية .
Malaria, induced

بـــرداء مُـــدخلـــة — انظر حالة برداء مدخلة .
Malaria, introduced

برداء المتصورة الوبالية — مرض بردائي تسبّبه المتصورة الوبالية P. malariae ويفضل استخدام مصطلح « برداء ربع » .
Malaria, malariae

برداء المتصورة البيضوية — مرض بردائي تسببه المتصورة البيضوية P. ovale .
Malaria, ovale

بـــرداء ويبلـــة — مرض بردائي مصحوب بأعراض شديدة تسببها عادة المتصورة المنجلية P. falciparum .
Malaria, pernicious

بـــرداء ربـــع — اسم دارج لمرض بردائي تسببه المتصورة الوبالية P. malariae .
Malaria, quartan

بـــرداء ناكســـة — انظر حالة برداء ناكسة .
Malaria, relapsing

برداء تحت الغب (تحت الثلث) — مرادف لبرداء المتصورة المنجلية P. falciparum .
Malaria, subtertian

بـــرداء غـــب (ثلث) — مرادف لبرداء المتصورة النشيطة P.vivax أو البيضوية P. ovale .
Malaria, tertian

برداء المصورة النشيطة — مرض بردائي تسببه المتصورة النشيطة P. vivax .
Malaria, vivax

حـــالة بـــرداء — في المصطلحات الشائعة ، هي حدوث مرض بردائي لشخص ثبت بالفحص المجهري وجود طفيليات البرداء في
Malaria, case

دمه ، بصرف النظر عن ظهور أعراض سريرية عليه أو عدم ظهورها . وخلال المراقبة الوبائية تصنف كل حالة برداء يتم اكتشافها بناء على مصدر العدوى .

حالة براداء وافدة — حالة تم فيها اكتساب العدوى خارج المنطقة التي يوجد فيها المريض . ويعني ذلك إمكانية تتبع مصدر العدوى إلى منطقة تعرف بانتشار البرداء فيها .
Malaria case, imported

حالة برداء مُدخلة — في المصطلحات الشائعة هي الحالة التي يمكن فيها إثبات أن العدوى هي الخطوة الأولى (ثانوية مباشرة) لانتقال محلي للبرداء نتيجة لوجود حالة وافدة مؤكدة .
Malaria case, introduced

حالة برداء ناكسة — في المصطلحات الشائعة ، هي حالة يمكن الربط فيها بين الأعراض المتجددة أو ظهور الطفيليات مرة أخرى وبين اصابة سابقة .
Malaria case, relapsing

البيلة الهيموغلوبينية الناجمة عن البرداء — انظر حمى البول الأسود blackwater fever .
Malaria haemoglobinuria

المعالجة بالبرداء — علاج بعض الأمراض وخاصة السفلس العصبي عن طريق عدوى المريض عمداً بالبرداء . أنظر أيضا البرداء المحدثة .
Malariotherapy

التوزيع الجموعي للأدوية — توزيع دواء معين على كل فرد من السكان المعنيين في منطقة أو حيّ . ويتوقف تكرار توزيع الدواء على الغرض من استعماله وطبيعته وجرعته ، والظروف المحلية .
Mass drug administration

توزيع الملح المداوى — توزيع ملح الطعام الذي يحتوي على دواء مضاد للبرداء بنسب تسمح لكل من يستعملون الملح أن يحصلوا مع غذائهم المعتاد على كمية من الدواء يوميا تكفي للقضاء على طفيليات البرداء . عرفت سابقا باسم « طريقة بينوتي » .
Medicated salt distribution

الاستعداد الاستقلابي (الأيضي) Metabolic disposition ـــ الطريقة والدرجة والسرعة التي يتم بها امتصاص الدواء ، والتحول الكيميائي البيولوجي ، والتخلص من مركب كيميائي سبق إدخاله في الكائن الحي .

الطفيلمية ـ طفليات الدم Parasitaemia ـــ حالة وجود طفيليات البرداء في الدم . وإذا كانت هذه الحالة في الإنسان غير مصحوبة بحمى أو أعراض أخرى للبرداء خلاف تضخم محتمل في الطحال فإنها تعرف بالطفيلمية الخالية من الأعراض ، ويعرف الشخص صاحب هذه الحالة بـ « حامل الطفيلي دون أعراض » . وقد تكون حالة الطفيلمية الخالية من الأعراض إما أوّلية (تحدث قبل ظهور أعراض الهجمة الأولى للبرداء) أو ثانوية .

زمن تصفية الطفيلي Parasite clearance time ـــ وهو الزمن الذي ينقضي منذ بداية تعاطي الدواء الى المرحلة التي لا يمكن فيها اكتشاف الطفيليات في الدم .

انتياب ـــ Paroxysm ـــ مظهر دوري للحالة المرضية الحادة للبرداء يتميز بارتفاع في درجة الحرارة مصحوب بأعراض يسببها عادة غزو الدم بنسل من طفيليات الكريات الحمر .

مـــرحلة الوضـــوح Patent period ـــ هي المرحلة التي تظهر في أثنائها طفيليات البرداء في دم الحيوان الفقاري مما يؤكد الاصابة infection بالبرداء . وهناك « مدة تحت الوضوح » يمكن تمييزها أحيانا ، وفي أثنائها يعتقد في وجود الطفيليات في الدم بأعداد قليلة جدا لا يمكن اكتشافها بالفحص المجهري العادي .

مبحث تأثير الأدوية Pharmacodynamics ـــ هو ذلك الفرع العلمي الذي يختص بدراسة الآثار البيولوجية والعلاجية للأدوية .

الوراثيات الدوائية Pharmacogenetics ـــ دراسة الاختلافات الفردية والجماعية في امتصاص الأدوية وتوزيعها واستقلابها (أيضها) وإفراغها نتيجة لعوامل وراثية (عرقية) .

حـــرائك الـــدواء — هو ذلك الفرع العلمي المختص بدراسة امتصاص الأدوية
Pharmacokinetics وتوزيعها واستقلابها (أيضها) وإفراغها .

تأييـــد المفعـــول — انظر التآزر synergism .
Potentiation

مرحلة ما قبل الوضوح — مرحلة مبكرة من إصابة الحيوان الفقاري بالبرداء قبل التمكن
Prepatent period من الكشف عن غزو الطفيليات للكريات الحمر مجهريا .
ويجب التمييز بين مدة ما قبل الوضوح ومدة الحضانة التي
تسبق ظهور أول أعراض سريرية للمرض .

اتقاء — Prophylaxis أي طريقة تؤدى إلى الوقاية من المرض . وعندما تطلق على
المعالجة الكيميائية فإنها تعرف بـ « الوقاية الدوائية » أو
« الوقاية الكيميائية » .

الوقـايـة السببيـة — وقاية الكريات الحمر تماما باستعمال أدوية تهلك إما
Prophylaxis, causal الحيوانات البوغية أو الأطوار النسيجية لطفيلي البرداء .

الوقـــايـــة الســريرية — مرادف العلاج الكبتي suppressive treatment .
Prophylaxis, clinical

اسم مسجل الملكية — اسم تجاري يعطى لدواء أو توليفة أو صيغة دوائية بواسطة
Proprietary name شركة تجارية تقوم ببيع المنتج وليس بالضرورة صنعه .

ربع — Quartan يتكرر كل ثالث يوم (كل ٧٢ ساعة) . ويعرف تكرار
الأعراض على مدد تتكون من يومين متتاليين ويفصل بينها
يوم واحد لا تظهر فيه الأعراض بالدورية الربعية المزدوجة .
انظر أيضا برداء الربع malaria, quartan .

المعاودة — Recrudescence ظهور أعراض المرض infection من جديد (نكسة
قصيرة الأمد) ويعتقد أن سببها هو بقاء الطفيليات حية في
الدم . وينبغي عدم الخلط بينها وبين الرجعة recurrence .

الرجعة ـ Recurrence ظهور أعراض المرض infection من جديد (نكسة طويلة الأمد) ويعتقد أن سببها هو إصابة الكريات الحمر مرة أخرى بأشكال الطفيلي الموجودة خارج الكريات الحمر . وينبغي عدم الخلط بينها وبين المعاودة recrudescence .

مقـــرر العـــلاج ـ Regimen المقرر الموصوف لتعاطي الدواء للعلاج أو الوقاية من البرداء .

النكس ـ Relapse ظهور أعراض البرداء من جديد (أعراض سريرية أو طفيليمية) بعد اختفاء أعراض نفس العدوى بمدة تزيد على مدة دورية النوبات العادية . وتعرف النكسات أحيانا بالمعاودات أو المراجعات ، وتكون إما سريرية أو طفيلية . ويستدل على النوع الأخير فقط بظهور الطفيليات في الدم من جديد أو بزيادة عددها . ويستخدم وصف « قصير الأمد » في حالة النكسة التي تلي الهجمة الأولى للمرض بعد مدة لا تقل عن شهرين ، و « طويلة الأمد » إذا زادت المدة على ستة أشهر . (يلاحظ أنه ينبغي تخصيص مصطلح « نكسة » لظهور الأعراض مرة أخرى لمرض مصدره أطوار الطفيلي الموجودة خارج الكريات الحمر . ويستخدم المصطلح « نمط النكسة » لبيان تسلسل معين للنكسات في شخص ما) .

المقاومة ـ Resistance قدرة ذرية من الطفيلي على التكاثر أو البقاء على قيد الحياة في ظل تركيزات من الدواء تكفي في العادة للقضاء على طفيليات نفس النوع أو لمنع تكاثرها . وتكون هذه المقاومة إما نسبية (أي أنها تزول بزيادة جرعات الدواء التي يتحملها الثوي host أو كاملة (أي أنها تصمد أمام أقصى جرعة من الدواء يتحملها الثوي) .

مبيد المتقسمات — Schizontocide عقاقير تقضي على الأشكال اللاجنسية لطفيليات البرداء . والعقاقير المبيدة للمتقسمات تنقسم إلى مبيدات المتقسمات في الدم ، ومبيدات المتقسمات في الأنسجة . وفي حالة استعمال المصطلح « مبيد المتقسمات » بدون إضافة فإنه يقصد به عادة مبيد المتقسمات في الدم ، أي أنه يقضي على الأشكال اللاجنسية في الكريات الحمر . أما مبيدات المتقسمات في الأنسجة فهي التي تقضي على أطوار الطفيلي خارج الكريات الحمر . فإذا كانت تبيد الأشكال الأولية للطفيلي خارج الكريات الحمر فإنها تعرف بمبيدات المتقسمات النسيجية الأولية («أدوية للوقاية السببية») ، أما إذا كان تأثيرها مبيد للأشكال الكامنة فإنها تعرف بمبيدات المتقسمات النسجية الثانوية — وهو مصطلح نادر الاستعمال ويشير إلى أدوية العلاج الجذري .

التحري — Screening تقيم المركبات الكيميائية ذات الفائدة المحتملة كمضادات لطفيلي البرداء . ويحدد التحري الأوّلي ، وعادة ما يكون على برداء الطيور أو القوارض ، ما إذا كان لمركب ما فعالية ضد طفيليات البرداء . أما التحري الثانوي فإنه يبين فعالية الدواء كمّا ونوعا ويبين السمية الأولية للمركبات التي اجتازت التحري الأوّلي . ويجرى في المرحلة الثالثة على ثدييات رئيسية سفلى بتحديد مفعول المركبات قبل استعمالها في الانسان .

نصف منيع — Semi - immune مصطلح غير دقيق ولكنه شائع الاستعمال ، ويقصد به درجة ما من المناعة ضد العدوى الجديدة لأشخاص تعرضوا للبرداء في مناطق يتوطن فيها المرض بشدة . وتكون علامات وأعراض المرض بسيطة جدا أو تقتصر على وجود عدد ضئيل من الطفيليات في الدم . وتقل درجة هذه المناعة نتيجة الاقامة لمدة طويلة في منطقة خالية من البرداء ، ويحتمل أن يكون للمرض المتقطع نفس الأثر .

سلسلة جانبية — Side chain زمرة كيميائية متصلة باحدى ذرات الكربون في حلقة البنزين . وبالمقابل تعرف حلقة البنزين المحتوية على ست ذرات من الكربون وبقية الذرات من الهدروجين بنواة البنزين أو مجرد النواة .

نوع — Species زمرة من الكائنات الحية لها القدرة على تبادل مادة وراثية بعضها مع بعض ، وليس لها القدرة ، بحكم تكوينها الوراثي ، على تبادل هذه المادة مع أية زمرة أخرى من الكائنات الحية . ويتم تحديد كل نوع بإجراء دراسات مقارنة على الشكل الظاهري والصفات الأخرى . وبالإضافة إلى دراسة الشكل الظاهري واستخدام المجهر الالكتروني تعتمد الطرق المستعملة حاليا في دراسة الكائنات الأولية المسببة للمرض على الصفات الداخلية المنشأ الأخرى مثل التكوين الجزيئي في الشكل التركيبي لحمض دي أوكسي ريبو نيوكليك (دنا DNA) أو التنوع في الإنظيمات الإسوية isoenzymes .

عينة محفوظة — Stabilate عينة من الطفيليات تم جمعها والحفاظ عليها حية (عادة بالتبريد) بغرض الاحتفاظ بكل صفاتها المميزة الأصلية .

ذرية — Strain زمرة من الكائنات الحية من نفس الأصل ، تنحدر من أصل مشترك أو من مصدر واحد ، ويتم الإبقاء عليها بسلسة من عمليات النقل في الثوي host المناسب أو في زريعات subcultures . وتسمى الذراري ذات السلوك المتشابه بالمماثلة ، وذات السلوك المختلف بالغيرية . وقد استخدم مصطلح « ذرية » فى الماضي بصفة عامة للدلالة على زمرة من الأفراد ذات الصلة الوثيقة وتحتفظ بصفاتها المميزة إلى الأبد في أجيال متتالية . انظر أيضا الطفيليات المعزولة .

التآزر — Synergism التأثير الكلي لمادتين أو أكثر ، الذي ينتج عنه مفعول بيولوجي يساوي مجموع التأثيرين أو يزيد عليه . وتأييد

المفعول يحدث عندما يزيد دواء ما من مفعول دواء آخر . وغالبا ما يطلق المصطلح « تأييد المفعول » بصفة عامة لوصف ظاهرة التآزر عندما يؤثر دواءان على مواضع مستقبلات مختلفة لمسبب المرض . ويمثل التضاد الحالة العكسية وذلك عندما ينتج عن تأثير دواءين أو أكثر انخفاض في المفعول الدوائي .

ثلـــث (غـــب) Tertian — يتكرر كل يومين (كل ٤٨ ساعة) . أنظر أيضا برداء غب (ثلث) Malaria, tertian .

التكافؤ العلاجي Therapeutic equivalence — يتحقق التكافؤ العلاجي عند تعاطي منتجات صيدلية مختلفة بنفس نظام الجرعات ، ويتم الحصول على نتائج تبيّن بصورة جوهرية نفس الفعالية أو السمية أو كليهما معا .

المنسب العلاجي Therapeutic index — هو العلاقة بين أصغر جرعة شافية وأقصى جرعة يمكن تحملها من دواء ما وذلك على شكل نسبة . ولا يمكن لهذا المنسب أن يأخذ في الاعتبار التباين الملحوظ حتى في أكثر المجموعات السكانية تماثلا . ويحتمل أن تكون له علاقة محدودة بالآثار العلاجية أو المؤذية للدواء التي تحدث في بعض الأشخاص ولا يمكن حسابها عمليا ، وخاصة بالنسبة للأدوية التي تؤخذ لمدة طويلة . ومن ناحية أخرى يمثل مفهوم هذا المنسب العلاقة بين السلامة في استعمال الدواء وفعاليتها . انظر أيضا ج ق ٥٠ / ج ف ٥٠ .

تجربة علاجية therapeutic trial — تقييم علمي لدواء من أجل استعماله استعمالا نوعيا في علاج مرض محدد أو عدوى infection محددة.

تحمل Tolerance — مصطلح اكتسب معنى جديدا أكثر تحديدا في علم المناعة . ويقصد به الآن فشل شخص ما في الاستجابة المناعية لمستضد وجد أثناء الحياة الجنينية أو بعد الميلاد . وفي علم الأدوية ، يدل هذا المصطلح عادة على استجابة الشخص بدرجة أقل لجرعة من دواء ما ثبت فعاليتها من

قبل ، أو لبيان قدرة الشخص على تحمل استعمال الدواء لمدة طويلة بدون أذى بالغ .

عـــلاج مضـــاد للنكسة — **Treatment, anti - relapse**
العلاج الذي يهدف إلى الوقاية من النكسات ، وخاصة إذا كانت طويلة الأمد . وهذا المصطلح مرادف للعلاج الجذري المؤدي إلى شفاء جذري .

عـــــلاج ظنـــــي — **Treatment, presumptive**
اعطاء دواء أو أدوية مضادة للبرداء عادة في جرعة واحدة ، وذلك في حالات البرداء المشتبه فيها قبل الحصول على نتائج فحوص الدم . والغرض الأساسي من هذا العلاج هو التخفيف من أعراض المرض ومنع انتقال الخمج .

عـــلاج جـــــذري — **Treatment, radical**
علاج يهدف إلى تحقيق شفاء جذري . ويقتضي هذا العلاج استعمال الأدوية التي تؤثر على أطوار النسيج الكامنة (الأطوار الموجودة خارج الكريات الحمر) لأنواع طفيلي الملاريا التي تتبعها هذه الأطوار . انظر أيضا علاج مضاد للنكسة .

عـــــلاج كبتـــــي — **Treatment, suppressive**
علاج يهدف إلى منع ظهور أعراض المرض أو الطفيلمية أو كلاهما أو القضاء عليهما ، وذلك بالقضاء المبكر على الطفيليات الموجودة داخل الكريات الحمر . ولا يعني ذلك بالضرورة ألا يحدث المرض أو يقضي عليه ، ويمكن ظهور أعراض البرداء بعد وقف استعمال الدواء .

جدـــول العـــــلاج — **Treatment schedule**
النظام المتبع فى اعطاء الدواء . انظر أيضا مقرر العلاج regimen .

الملحق ٢

الأسمـــاء الدوليــة غــير المسجلــة الملكيــة وبعــض الأسماء الأخرى غير المسجلة الملكية والأسماء المسجلة الملكية والأرقام الرمزية للأدوية المضـــادة للبـــرداء

أ ــ تبعــا للزمرة الكيميائية

تميز الأسماء الدولية غير المسجلة الملكية بعلامة نجمية* والأسماء المسجلة الملكية بالبداية بحروف كبيرة فى اللغة الانكليزية (ما عدا السهو والخطأ) .

الكينين	quinine	
كينيماكس	Quinimax	3394 R.P.
كينوفورم (فورميات)	Quinoforme (Formiate)	SN 359
		WR 2976

الميباكرين* (ثنائي هدروكلوريد)		mepacrine* (dihyorochloride)		ميتان سلفونات الميباكرين* mepacrine* methanesulfonate
أكريكين	Acrichin	ملاريسيدا	Malaricida	ميوزونات الأتربرين Atebrine musonate
أكريهينا	Acrihina	ميتاكين	Metaquine	
أكركين	Acriquine	ميتوكين	Methoquine	كيناكرين ذواب Quinacrine soluble
أنوفلين	Anofelin	ميتوكرين	Metocrin	
أريكين	Arichin	ميتوكينا	Metoquina	كينوكرين ذواب Quinocrine soluble
أتابرين	Atabrin	بالاكرين	Palacrin	
أتاترين	Atatrin	بالوسان	Palusan	
أتبرين	Atebrin	بنتيلين	Pentilen	

كيميوكين Chemiochin
كيناكرين Chinacrin
كرينودورا Crinodora
ايريون Erion
هافكينين Haffkinine
هيباكرين Hepacrine
ايتالكينا Italchina

كيناكرين quinacrine
تنيكريدين Tenicridine

3391 R.P.
dihydrochloride
SN 390
WR 1543

مركبات ٤ – أمينوكينولين

كلوروكين* (ثنائي الفسفات)
chloroquine* (diphosphate)

أرالين Aralen
أريكين Arechin
أفلوكلور Avloclor
بيمافات Bemaphate
كينامين Chinamine
كلوروكين Chlorochin
كلوروكينا Chlorochina
ديلاجيل Delagil
فيروكين Feroquine
جونتوكين Gontochin
إماجون Imagon
إيروكين Iroquine
كلوروكين Klorokin
لوبروكين Luprochin
مالاكين Malaquine

مالاريكس Malarex
نوروكين Noroquine
باراكين Paraquine
ريزوكين Resochin
ريزوكين Resoquine
ريزوركين Resorchin
سانوكين Sanoquin
تاناكان Tanakan
تريزوكين Tresochin
تروكين Trochin

3377 R.P., diphosphate
SN 7618
Win 214
WR 1544

كلوروكين* (كبريتات)
Chloroquine[1] (sulfate)

نيفاكين Nivaquine
نيفاكين ب Nivaquine B
3377 R.P., sulfate

أموديا كين* (ثنائي الهدروكلوريد) amodiaquine * (dihydrochloride)

أموديا كين* (قاعدة) amodiaquine* (base)

كاماكي Cam-aqi
كاموكين Camoquin
كاموكوينال Camoquinal
فلافوكين Flavoquine
فلوروكين Fluroquine
مياكين Miaquine

أموديا كين amodiachin
بازوكين Basoquin
CAM - 1201
CAM - AQI
4281 R.P.
SN 10751
WR 2977

أموبيروكين* (ثنائي هدروكلوريد) amopyroquine* (dihydrochloride)

قاعدة أموبيروكين* amopyroquine* (base)

بروبوكين Propoquin

أموبيروكين amopyrochin
CI - 356
PAM - 780
WR 4845

قاعدة سيكلوكين* cycloquine*(base)

سيكلوكين Ciklochin
هالوكين Halochin

مركبات ٨ – أمينوكينولين

بريماكين * (ثنائي الفسفات) primaquine * (diphosphate)

نيوبلازموكين Neo - Plasmochin
نيوكيبنيل Neo - Quipenyl

4516 R.P., diphosphate
SN 13272
WR 2975

كينوسيد * (ثنائي هدروكلوريد) quinocide* (dihydrochloride)

كينوسيد	chinocid	CN 1115
		Win 10448

باماكين* (قاعدي) pamaquine*(base)

أمينوكين	Aminoquin	بلازموكين	Plasmochin
بيبروكين	Beprochin	بلازموكين	Plasmoquine
جاميفار	Gamefar	بريكين	Praequine
جاميتوسيد	Gametocide	برواكين	Proechin
ليبروكين	Leprochin	كيبنيل	Quipenyl
باماكين	pamachin		

مركبات ٨ — أمينوكينولين أخرى Other 8 - aminoquinolines
(باماكين محور) (modified pamaquine)

أنتيمالارين	Antimalarine	فورنو ٧١٠	Fourneau 710
سيرتونا	Certuna	بلازموسيد	Plasmocide
سيليونال	Cilional	رودوكين	Rhodoquine

الأدوية الكابحة للإنظيم المختزل لثنائي هدرو فولات

بروغوانل* (هدروكلوريد)	proguanil* (hydrochloride)	بروغوانيل* (لاكتات) Proguanil[1] (lactate)

بالوزيل	Balusil	ليبادينا	Lepadina	كلوريغوان	Chloriguane
بيغوانيد	Biguanide	بالودرين	Paludrine		M 4888

3359 R.P., hydrochloride	Palusil	بالوزيل	Biguanil	بيغوانيل
SN 12837	Plasin	بلازين	bigumal	بيغومال
WR 3091	Proguanide	بروغوانيد	Chlorguanide	كلورغوانيد
	Tiriam	تريام	Diguanyl	ديغوانيل
			Drinupal	دري نوبال
			Guanatol	غواناتول

chlorproguanil* (hydrochloride) — كلوربروغوانيل* (هدروكلوريد)

M 5913	Lapudrine	لابودرين

cycloguanil embonate* — إمبونات السيكلوغوانيل*

CI - 501	Camolar	كامولار
CN-14329-23A	cycloguanil pamoate	باموات السيكلوغوانيل

pyrimethamine*(base) — قاعدة بريميتامين*

BW 50-63	Chloridin	كلوريدين
D.R. 16056	Darapram	دارابرام
NSC-3061	Daraprim	دارابريم
4753 R.P.	Erbaprelina	إيربابريلينا
WR 2978	Malocide	مالوسيد
	Tindurin	تيندرين

ثلاثي الميتوبريم* trimethoprim*

سيرابرايم	Syraprim	BW 56-72
		RO 5-6846
		20932 R.P.
		WR 5949

السلفونات

دابسون*	dapsone*			
أفلوسلفون	Avlosulfone	داى فون	Diphone	PAM-111
كرويسلفون	Croysulfone	داى سولون	Disulone	1358 R
داميتون	Damitone	إبورال	Eporal	2466 R.P.
دافون	Daphone	نوفوفون	Novophone	WR 0448
د د س	DDS	سلفاديون	Sulfadione	
ديافيناسون	Diaphenason	يدولاك	Udolac	
ديافينيل سلفون	Diaphenylsulfone			
دياتوكس	Diatox			

أسيدابسون*	acedapsone*	
كاميلان	Camilan	CI-556
هانسولار	Hansolar	DADDS
روديلون	Rodilone	1555 F
سلفاديامين	Sulfadiamine	PAM-1165
		SN 759

السلفوناميدات

سلفاديازين* Sulfadiazine*

2616 R.P.	Pirimal	بيريمال	Adiazine	أديازين
SN 112	Pyrimal	بيريمال	Codiazine	كوديازين
WR 7557	Sterazine	ستيرازين	Cremodiazine	كريموديازين
	Sulfazine	سلفازين	Debenal	دبينال
			Diazine	ديازين
			Diazyl	ديازيل
			Eskadiazine	اسكاديازين
			Eustral	ايوسترال
			Keladiazine	كيلاديازين

sulfadimethoxine* سلفاداي ميتوكسين*

10659 R.P.			Levisul	ليفيسول
			Madribon	مادريبون
			Madriquid	مادريكيد

sulfadimethoxypyrimidine سلفاداي ميتوكسي بيريميدين

sulfamethoxypyridazine* سلفاميتوكسي بيريدازين

CL 13494	Myasul	مایاسول	Davosin	دافوسين
7522 R.P.	Spofadiazine	سبوفاديازين	Deposulfal	ديبوسلفال
	Sulfadurazin	سلفاديورازين	Depovernil	ديبوفيرنيل
	Sulfalex	سلفالكس	Kynex	كينكس
Lederkyn	Sultirene	سولتيرين	Lederkyn	ليدركين
	Unosulf	يوناسولف	Midicel	ميديسيل
			Midikel	ميديكيل

sulfadoxine* سلفادكسين*

Ro 4-4393	Fanasil	فانازيل
13114 R.P.	Fanasulf	فاناسولف

	فانزيل	Fanzil
	سلفورميتوكسين	Sulformethoxine
	سلفورتودى ميثوكسين	sulforthodimethoxine
	سلفورثوميدين	sulforthomidine

سلفالين* sulfalene*

11070 R.P.	كلفيزينا	Kelfizina
WR 4629	كلفيزين	Kelfizine
	سلفاميتابيرازين	sulfamethapyrazine
	سلفاميتوكسى بيرازين	sulfamethoxypyrazine
	سلفاميتوبيرازين	sulfametopyrazine

التتراسيكلين ومشتقاته

تتراسيكلين* (وأملاحه) tetracycline* (and its salts)

5598 R.P.	Polycycline	بولى سيكلين	Achromycin	أكروميسين
WR 6527	Purocyclina	بيروسيكلينا	Agromicina	أغروميسينا
	Sanclomycin	سانكلوميسين	Ambramicina	أمبرامسينا
	Tetrabon	تترابون	Cyclomycin	سيكلوميسين
	Tetracyn	تتراسين	Hostacyclin	هوستاسيكلين
	Tetradecin	تترادیسین	Omegamycin	أوميغاميسين
			Panmycin	بانميسين

دوكسي سيكلين* (وأملاحه) doxycycline* (and its salts)

باسادو	Bassado	دوكسي تريكس	Doxytrex
بيوسيكلينا	Biociclina	نوفلسيكلينا	Novelciclina
سيرينيل	Cirenyl	بارفيدوكسيل	Parvidoxil
دوزيل	Dosil	رودوميسينا	Rodomicina
دوكساسين	Doxacin	سنكروميسين	Sincromycin
دوكسي لينا	Doxilina	فيبراسينا	Vibracina
دوكسي بان	Doxipan	فيبراميسين	Vibramycin

مينوسيكلين* (وأملاحه) minocycline* (and its salts)

مينوسين	Minocin	WR 87781
مينوسين	Minocyn	
فيكترين	Vectrin	

اللينكوميسين ومشتقاته

لينكوميسين* lincomycin*

لينكوسين Lincocin

كليندامسين* (وأملاحه) clindamycin* (and its salts)

كليوسين	Cleocin	U-21251
		U-28508

ستربتوفاريسين* streptovarycin*

دالاسين Dalacin

ب ـــ تبعا للترتيب الأبجدي (الانكليزي) للأسماء مسجلة الملكية والأرقام الرمزية والأسماء غير المسجلة الملكية غير الدولية

تميز الأسماء المسجلة الملكية بالبداية بحروف كبيرة في اللغة الانجليزية (ما عدا السهو والخطأ) .

Achromycin (tetracycline)	أكروميسين (تتراسيكلين)
Acrichin (mepacrine dihydrochloride)	أكريكين (ثنائي هدوركلوريد الميباكرين)
Acrihina (mepacrine dihydrochloride)	أكريهينا (ثنائي هدوركلوريد الميباكرين)
Acriquine (mepacrine dihydrochloride)	أكريكين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Adiazine (sulfadiazine)	أديازين (سلفاديازين)
Agromicina (tetracycline)	أجروميسينا (تتراسيكلين)
Ambramicina (tetraycline)	أمبراميسينا (تتراسيكلين)
Aminoquin (pamaquine base)	أمينوكين (قاعدة الباماكين)
amodiachin (amodiaquine base)	أمودياكين (قاعدة الأمودياكين)
amopyrochin (amopyroquine base)	أموبيروكين (قاعدة الاموبيروكين)
Anofelin (mepacrine dihydrochloride)	أنوفلين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Antimalarine (pamaquine analogue)	أنتي مالارين (مضاهيء الباماكين)
Aralen (chloroquine diphosphate)	أرالين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Arechin (chloroquine diphosphate)	أريكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Arichin (mepacrine dihydrochloride)	أريكين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Atabrin (mepacrine dihydrochloride)	أتابرين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Atatrin (mepacrine dihydrochloride)	أتاترين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Atebrin (mepacrine dihydrochloride)	أتبرين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Atebrine musonate (mepacrine methanesulfonate)	ميوزونات الأتبرين (ميتان سلفونات الميباكرين)
Avloclor (chloroquine diphosphate)	أفلوكلور (ثنائي فسفات الكلوروكين)

Avlosulfone (dapsone)	أفلوسلفون (دابسون)
Balusil (proguanil hydrochloride)	باليوزيل (هدروكلوريد البروغوانل)
Basoquin (amodiaquine base)	بازوكين (قاعدة الأموديا كين)
Bassado (doxycycline)	باسادو (دكسي سيكلين)
Bemaphate (chloroquine diphosphate)	بيمافات (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Beprochin (pamaquine base)	بيروكين (قاعدة الباماكين)
Biguanide (proguanil hydrochloride)	بيغوانيد (هدروكلوريد البروغوانيل)
Biguanil (proguanil hydrochloride)	بيغوانيل (هدروكلوريد البروغوانيل)
bigumal (proguanil hydrochloride)	بيغومال (هدروكلوريد البروغوانيل)
Biocilina (doxycycline)	بيوسيكلينا (دوكسي سيكلين)
Cam-aqi (amodiaquine dihydrochloride)	كام ــ أكي (ثنائي هدروكلوريد الأموديا كين)
Camilan (acedapsone)	كاميلان (أسيدابسون)
Camolar (cycloguanil embonate)	كامولار (إمبونات السيكلوغوانيل)
Camoprim (amodiaquine base + primaquine base)	كاموبريم (قاعدة الأموديا كين + قاعدة البريماكين
Camoquin (amodiaquine dihydrochloride)	كاموكين (ثنائي هدروكلوريد الأموديا كين)
Camoquinal (amodiaquine dihydrochloride)	كاموكينال (ثنائي هدروكلوريد الأموديا كين)
Certuna (pamaquine analogue)	سيرتونا (مضاهيء الباماكين)
Chemiochin (mepacrine dihydrochloride)	كيميوكين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Chinacrin (mepacrine dihydrochloride)	كيناكرين (ثنائي فسفات الميباكرين)
Chinamine (chloroquine diphosphate)	كينامين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
chinocid (quinocide dihydrochloride)	كينوسيد (ثنائي هدروكلوريد الكينوسيد
chlorguanide (proguanil hydrochloride)	كلورغوانيد (هدروكلوريد البروغوانيل)

Chlorguanide (proguanil hydrochloride) كلورغوانيد (هدروكلوريد البروغونيل)
Chloridin (pyrimethamine base) كلوريدين (قاعدة البيريمامين)
Chloriguane (proguanil lactate) كلوريغوان (لاكتات البروغوانيل)
Chlorochin (chloroquine diphosphate) كلوروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Chlorochina (chloroquine diphosphate) كلوروكينا (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Ciklochin (cycloquine base) سيكلوكين (قاعدة سيكلوكين)
Cilional (pamaquine analogue) سيليونال (شبيه الباماكين)
Cirenyl (doxycycline) سيرينيل (دكسي سيكلين)
Cleocin (clindamycin) كليوسين (كلينداميسين)
Codiazine (sulfadiazine) كوديازين (سلفاديازين)
Cremodiazine (sulfadiazine) كريموديازين (سلفاديازين)
Crinodora (mepacrine dihydrochloride) كرينودورا (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Croysulfone (dapsone) كريوسلفون (دابسون)
cycloguanil pamoate (cycloguanil embonate) باماوات السيكلوغوانيل (إمبونات سيكلوغوانيل)
Cyclomycin (tetracycline) سيكلوميسين (تتراسيكلين)
cycloquine (7 - chloro - 4 - [3′, 5′- bis (diethylaminomethyl) - 4′ - hydroxyanilino]quinoline) سيكلوكين (٧ — كلورو — ٤ [٣َ ، ٥َ — ثنائي (ثنائي اتيل أمينومتيل) — ٤َ — هدروكسي أنيلينو] كينولين)

Dalacin (streptovarycin) دلاسين (ستربتوفاريسين)
Damitone (dapsone) داميتون (دابسون)
Daphone (dapsone) دافون (دابسون)
Daraclor (pyrimethamine + chloroquine sulfate) داراكلور (بيريميتان + سلفات الكلوروكين)
Darapram (pyrimethamine base) دارابرام (قاعدة البيريميتامين)
Daraprim (pyrimethamine base) دارابريم (قاعدة البيريميتامين)
Davosin (sulfamethoxypyridazine) دافوسين (سلفاميتوكسي بيريدازين)

Debenal (sulfadiazine)	ديبنال (سلفاديازين)
Delagil (chloroquine diphosphate)	ديلاجيل (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Deposulfal (sulfamethoxypyridazine)	ديبوسلفال (سلفاميتوكسي بيريدازين)
Depovernil (sulfamethoxypyridazine)	ديبوفيرنيل (سلفاميتوكسي بيريدازين)
Diaphenason (dapsone)	ديافينازون (دابسون)
Diaphenylsulfone (dapsone)	ديافينيل سلفون (دابسون)
Diatox (dapsone)	دياتوكس (دابسون)
Diazine (sulfadiazine)	ديازين (سلفاديازين)
Diazyl (sulfadiazine)	ديازيل (سلفاديازين)
Diguanyl (proguanil hydrochloride)	ديغوانيل (هدروكلوريد البروغوانيل)
Diphone (dapsone)	ديفون (دابسون)
Disulone (dapsone)	ديسولون (دابسون)
Dosil (doxycycline)	دوزيل (دكسي سيكلين)
Doxacin (doxycycline)	دوكساسين (دكسي سيكلين)
Doxilina (doxycycline)	دكسي لينا (دكسي سيكلين)
Doxipan (doxycycline)	دكسي بان (دكسي سيكلين)
Doxytrex (doxycycline)	دكسي تركس (دكسي سيكلين)
Drinupal (proguanil hydrochloride)	دري نوبال (هدروكلوريد البروغوانيل)
Eporal (dapsone)	ايبورال (دابسون)
Erbaprelina (pyrimethamine base)	إربابريلينا(قاعدة البيريميتامين)
Erion (mepacrine dihydrochloride)	ايريون (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Eskadiazine (sulfadiazine)	اسكاديازين (سلفاديازين)
Eustral (sulfadiazine)	ايوسترال (سلفاديازين)
Falcidar (pyrimethamine + sulfadoxine)	فالسيدار (بيريميتامين + سلفادكسين)
Fanasil (sulfadoxine)	فانازيل (سلفادكسين)
Fanasulf (sulfadoxine)	فاناسولف (سلفادكسين)
Fansidar (pyrimethamine + sulfadoxine)	فانسيدار (بيريميتامين + سلفادكسين)

Fanzil (sulfadoxine)	فانزيل (سلفادكسين)
Feroquine (chloroquine diphosphate)	فيروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Flavoquine (amodiaquine dihydrochloride)	فلافوكين (ثنائي هدروكلوريد الأموديا كين)
Fluroqine (amodiaquine dihydrochloride)	فلوروكين (ثنائي هدروكلوريد الأموديا كين)
Fourneau 710 (pamaquine analogue)	فورنو ٧١٠ (مضاهيء الباماكين)
Gamefar (pamaquine base)	غاميفار (قاعدة الباماكين)
Gametocide (pamaquine base)	غاميتوسيد (قاعدة الباماكين)
Gontochin (chloroquine diphosphate)	غونتوكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Guanatol (proguanil hydrochloride)	غواناتول (ثنائي هدروكلوريد البروغوانيل)
Haffkinine (mepacrine dihydrochloride)	هافكينين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Halochin (cycloquine base)	هالوكين (قاعدة سيكلوكين)
Hansolar (acedapsone)	هانسولار (أسيدابسون)
Hepacrine (mepacrine dihydrochloride)	هيباكرين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Hostacyclin (tetracycline)	هوستاسيكلين (تتراسيكلين)
Imagon (chloroquine diphosphate)	إماجون (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Iroquine (chloroquine diphosphate)	ايروكوين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Italchina (mepacrine dihydrochloride)	ايتالكينا (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Keladiazine (sulfadiazine)	كيلاديازين (سلفاديازين)
Kelfizina (sulfalene)	كلفيزينا (سلفالين)
Kelfizine (sulfalene)	كلفيزين (سلفالين)
Klorokin (chloroquine diphosphate)	كلوروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Kynex (sulfamethoxypyridazine)	كينكس (سلفاميتوكسي بيريدازين)
Lapaquin (chloroquine + chlorproguanil)	لاباكين (كلوروكين + كلوربروغوانيل)

Lapudrine (chlorproguanil hydrochloride)	لابودرين (هدروكلوريد الكلوربروغوانيل)
Lederkyn (sulfamethoxypyridazine)	ليدركين (سلفاميتوكسي بيريدازين)
Lepadine (proguanil hydrochloride)	ليبادين (هدروكلوريد البروغوانيل)
Leprochin (pamaquine base)	ليبروكين (قاعدة الباماكين)
Levisul (sulfadimethoxine)	ليفيسول (سلفادي ميثوكسين)
Lincocin (lincomycin)	لينكوسين (لينكوميسين)
Luprochin (chloroquine diphosphate)	لوبروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Madribon (sulfadimethoxine)	مادريبون (سلفادي ميتوكسين)
Madriquid (sulfadimethoxine)	مادركويد (سلفادي ميتوكسين)
Malaquine (chloroquine diphosphate)	مالاكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Malarex (choroquine diphosphate)	مالاريكس (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Malaricida (mepacrine dihydrochloride)	مالاريسيدا (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Malocide (pyrimethamine base)	مالوسيد (قاعدة بيريمتامين)
Maloprim (pyrimethamine + dapsone)	مالوبريم (بيريميتامين + دابسون)
Metakelfin (pyrimethamine + sulfalene)	ميتاكلفين (بيريمتيان + سلفالين)
Metaquine (mepacrine dihydrochloride)	ميتاكين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Methoquine (mepacrine dihydrochloride)	ميتوكين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Metocrin (mepacrine dihydrochloride)	ميتوكرين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Metoquina (mepacrine dihydrochloride)	ميتوكينا (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Miaquine (amodiaquine dihydrochloride)	مياكين (ثنائي هدروكلوريد الأموديا كين)
Midicel (sulfamethoxypyridazine)	ميديسل (سلفاميتوكسي بيريدازين)
Midikel (sulfamethoxypyridazine)	ميديكل (سلفاميتوكسي بيريدازين)

Minocin (minocycline)	مينوسين (مينوسيكلين)
Minocyn (minocycline)	مينوسين (مينوسيكلين)
Myasul (sulfamethoxypyridazine)	مياسول (سلفاميتوكسي بيريدازين)
Neo-Plasmochin (primaquine diphosphate)	نيو ــ بلازموكين (ثنائي فسفات البريماكين)
Neo-Quipenyl (primaquine diphosphate)	نيو ــ كيبينيل (ثنائي فسفات البريماكين)
Nivaquine (chloroquine sulfate)	نيفاكين (سلفات الكلوروكين)
Nivaquine B (chloroquine sulfate)	نيفاكين ب (سلفات الكلوروكين)
Noroquine (chloroquine diphosphate)	نوروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Novelciclina (doxycycline)	نوفلسيكلينا (دكسي سيكلين)
Novophone (dapsone)	نوفوفون (دابسون)
Omegamycin (tetracycline)	أوميغاميسن (تتراسيكلين)
Palacrin (mepacrine dihydrochloride)	بالاكرين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Paludrine (proguanil hydrochloride)	بالودرين (الهدروكلوريد البروغوانيل)
Palusan (mepacrine dihydrochloride)	بالوزان (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Palusil (proguanil hydrochloride)	بالوزيل (هدروكلوريد البروغوانيل)
pamachin (pamaquine base)	باماكين (قاعدة باماكين)
Panmycin (tetracycline)	بانميسين (تتراسيكلين)
Paraquine (chloroquine diphosphate)	باراكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Parvidoxil (doxycycline)	بارفيدوكسيل (دكسي سيكلين)
Pentilen (mepacrine dihydrochloride)	بنتيلن (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Pirimal (sulfadiazine)	بيريمال (سلفاديازين)
Plasin (proguanil hydrochloride)	بلازين (هدروكلوريد البروغوانيل)
Plasmochin (pamaquine base)	بلازموكين (قاعدة الباماكين)
Plasmocide (pamaquine analogue)	بلازموسيد (مضاهيء الباماكين)

Plasmoquine (pamaquine base) — بلازموكين (قاعدة الباماكين)
Polycycline (tetracycline) — بولي سيكلين (تتراسيكلين)
Praequine (pamaquine base) — بريكين (قاعدة الباماكين)
Premaline (chloroquine + pamaquine analogue) — بريمالين (كلوروكين + مضاهيء الباماكين)
Proechin (pamaquine base) — بروكين (قاعدة الباماكين)
Proguanide (proguanil hydrochloride) — بروغوانيد (هدروكلوريد البروغوانيل)
Propoquin (amopyroquine dihydrochloride) — بروبوكين (ثنائي هدروكلوريد الأموبيروكين)
Purocyclina (tetracycline) — بيوروسيكلينا (تتراسيكلين)
Pyrimal (sulfadiazine) — بيريمال (سلفادیازین)

quinacrine (mepacrine dihydrochloride) — كيناكرين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
Quinacrine soluble (mepacrine methanesulfonate) — كيناكرين ذواب (ميثان سلفونات الميباكرين)
Quininax (quinine and other Cinchona **alkaloids**) — كينيناكس (كينين وقلويدات السينكونا الأخرى)
quinine (6 - methoxy - a - (5 - vinyl - 2 - quinuclidiny) - 4 - quinolinemethanol) — كينين (٦ ميتكسي ــ الفا ــ (٥ فنيل ــ ٢ ــ كينوكليديني) ــ ٤ ــ كينولين ميتانول)
Quinocrine soluble (mepacrine methanesulfonate) — كينوكرين ذواب (ميتان سلفونات الميباكرين)
Quinoforme (quinine formiate) — كينوفورم (فورميات الكينين)
Quipenyl (pamaquine base) — كيبنيل (قاعدة الباماكين)

Resochin (chloroquine diphosphate) — ريزوكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Resoquine (chloroquine diphosphate) — ريزوكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Resorchin (chloroquine diphosphate) — ريزوركين (كلوروكين ، ثنائي الفسفات)

Rhodopraequine (pamaquine + pamaquine analogue) — رودوبريكين (باماكين + مضاهيء الباماكين)

Rhodoquine (pamaquine analogue) — رودوكين (مضاهيء الباماكين)

Rodilone (acedapsone) — روديلون (أسيدابسون)

Rodomicina (doxycyline) — رودوميسينا (دكسي سيكلين)

Sanclomycin (tetracycline) — سانكلوميسين (تتراسيكلين)

Sanoquin (chloroquine diphosphate) — سانوكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)

Sincromycin (doxycycline) — سينكروميسين (دكسي سيكلين)

Spofadiazine (sulfamethoxypyridazine) — سبوفاديازين (سلفاميتوكسي بيريدازين)

Sterazine (sulfadiazine) — ستيرازين (سلفاديازين)

Sulfadiamine (acedapsone) — سلفاديامين (أسيدابسون)

sulfadimethoxypyrimidine (sulfadimethoxine) — سلفادي ميتوكسي بيريميدين (سلفادي ميتوكسين)

Sulfadione (dapsone) — سلفاديون (دابسون)

Sulfadurazin (sulfamethoxypyridazine) — سلفادیورازین (سلفاميتوكسي بيريدازين)

Sulfalex (sulfamethoxypyridazine) — سلفالكس (سلفاميتوكسي بيريدازين)

sulfamethapyrazine (sulfalene) — سلفاميتابيرازين (سلفالين)

sulfamethoxypyrazine (sulfalene) — سلفاميتوكسي بيرازين (سلفالين)

sulfametopyrazine (sulfalene) — سلفاميتوبيرازين (سلفالين)

Sulfazine (sulfadiazine) — سلفازين (سلفاديازين)

sulformethoxine (sulfadoxine) — سلفورميتوكسين (سلفادوكسين)

sulforthodimethoxine (sulfadoxine) — سلفورتودي ميتوكسين (سلفادوكسين)

sulforthomidine (sulfadoxine) — سلفورتوميدين (سلفادوكسين)

Sultirene (sulfamethoxypyridazine) — سولتيرين (سلفاميتوكسي بيريدازين)

Syraprim (trimethoprim) — سيرابريم (ثلاثي الميتوبريم)

Tanakan (chloroquine diphosphate) — تاناكان (ثنائي فسفات الكلوروكين)

Tenicridine (mepacrine dihydrochloride) — تينيكريدين (ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)

Tetrabon (tetracycline)	ترابون (تتراسيكلين)
Tetracyn (tetracycline)	تتراسين (تتراسيكلين)
Tetradecin (tetracycline)	تتراديسين (تتراسيكلين)
Tindurin (pyrimethamine base)	تنديورين (قاعدة البيريميتامين)
Tiriam (proguanil hydrochloride)	تيريام (هدروكلوريد البروغوانيل)
Tresochin (chloroquine diphosphate)	تريزوكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Trochin (chloroquine diphosphate)	تروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Udolac (dapsone)	يودولاك (دابسون)
Unosulf (sulfamethoxypyridazine)	يونوسولف (سلفاميتوكسي بيريدازين)
Vectrin (minocycline)	فيكترين (مينوسيكلين)
Vibracina (doxycycline)	فيبراسينا (دوكسي سيكلين)
Vibramycin (doxycycline)	فيبراميسين (دوكسي سيكلين)

BW 50-63	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيريميتامين)
BW 56-72	(trimethoprim)	(ثلاثي ميتوبريم)
CAM-1201	(amodiaquine base)	(قاعدة الأمودياكين)
CAM-AQI	(amodiaquine base)	(قاعدة الأمودياكين)
CI-356	(amopyroquine dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الأموبيروكين)
CI-501	(cycloguanil embonate)	(إمبونات السيكلوغوانيل)
CI-556	(acedapsone)	(أسيدابسون)
CL-13494	(sulfamethoxypyridazine)	(سلفاميتوكسي بيريدازين)
CN 1115	(quinocide dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الكينوسيد)
CN-14329-23A	(cycloguanil embonate)	(إمبونات سيكلوغوانيل)
DADDS	(acedapsone)	(أسيدابسون)
DDS	(dapsone)	(دابسون)
D.R. 16056	Pyrimethamine base)	(قاعدة البيريميتامين)

1555 F	(acedapsone)	(اسيدابسون)
Fourneau 710	(pamaquine analogue)	(مضاهيء الباماكين)
M 4888	(proguanil hydrochloride)	(هدروكلوريد البروغوانيل)
M 5913	(chlorproguanil hydrochloride)	(هدروكلوريد الكلوربروغوانيل)
NSC-3061	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيريميتامين)
PAM-780	(amopyroquine dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الأموبيروكين)
PAM-1111	(dapsone)	(دابسون)
PAM-1165	(acedapsone)	(اسيدابسون)
1358 R	(dapsone)	(دابسون)
Ro 4-4393	(sulfadoxine)	(سلفادكسين)
Ro 5-6846	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيريميتامين)
2466 R.P.	(dapsone)	(دابسون)
2616 R.P.	(sulfadiazine)	(سلفاديازين)
3359 R.P.	(proguanil hydrochloride)	(هدروكلوريد البروغوانيل)
3377 R.P.	(chloroquine diphosphate and chloroquine sulfate)	(ثنائي فسفات الكلوركين وسلفات الكلوروكين)
3391 R.P.	(mepacrine dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
3394 R.P.	(quinine)	(كينين)
4281 R.P.	(amodiaquine base)	(قاعدة الأمودياكين)
4516 R.P.	(primaquine diphosphate)	(ثنائي فسفات البريماكين)
4753 R.P.	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيريميتامين)
5598 R.P.	(tetracycline)	(تتراسيكلين)
7522 R.P.	(sulfamethoxypyridazine)	(سلفاميتوكسي بيريدازين)
10659 R.P.	(sulfadimethoxine)	(سلفادي ميتوكسين)
11070 R.P.	(sulfalene)	(سلفالين)
13114 R.P.	(sulfadoxine)	(سلفادكسين)
20932 R.P.	(trimethoprim)	(ثلاثي ميتوبريم)

SN 112	(sulfadiazine)	(سلفاديازين)
SN 359	(quinine)	(كينين)
SN 390	(mepacrine dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الميباكرين)
SN 759	(acedapsone)	(أسيدابسون)
SN 7618	(chloroquine diphosphate)	(ثنائي فسفات الكلوروكين)
SN 10751	(amodiaquine dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الأمودياكين)
SN 12837	(proguanil hydrochloride)	(هدروكلوريد البروغوانيل)
SN 13272	(primaquine diphosphate)	(ثنائي فسفات البريماكين)
U-21251	(clindamycin)	(كليندامیسین)
U-28508	(clindamycin)	(كليندامیسین)
Win 214	(chloroquine diphosphate	(ثنائي فسفات الكلوروكين)
Win 10448	(quinocide dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الكينوسيد)
WR 0448	(dapsone)	(دابسون)
WR 1543	(mepacrine dihydrochloride)	(ثنائي هدركلوريد الميباكرين)
WR 1544	(chloroquine diphosphate)	(ثنائي فسفات الكلوروكين)
WR 2975	(primaquine diphosphate)	(ثنائي فسفات البريماكين)
WR 2976	(quinine)	(كينين)
WR 2977	(amodiaquine dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الأمودياكين)
WR 2978	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيريميتامين)
WR 3091	(proguanil hydrochloride)	(هدروكلوريد البروغوانيل)
WR 4629	(sulfalene)	(سلفالين)
WR 4835	(amopyroquine dihydrochloride)	(ثنائي هدروكلوريد الأموبيروكين)
WR 5949	(trimethoprim)	(ثلاثي ميتوبريم)
WR 6527	(tetracycline)	(تتراسيكلين)
WR 7557	(ulfadiazine)	(سلفاديازين)
WR 87781	(minocycline)	(مينوسيكلين)

الملحق ٣

التركيبات المعتادة لمضادات البرداء

١ – مركبات ٤ – أمينوكينولين

(أ) الأموديا كين
— أقراص تحتوي على ٢٦١ مغ من ثنائي هدروكلوريد الأموديا كين ثنائي التميّه، وتكافىء ٢٠٠ مغ من قاعدة الأموديا كين

(ب) الكلوروكين
— أقراص تحتوي على ٢٥٠ مغ من ثنائيء فسفات الكلوروكين، وتكافىء ١٥٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
— أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من ثنائي فسفات الكلوروكين، وتكافىء ٣٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
— أقراص تحتوي على ١٣٦ مغ من سلفات الكلوروكين وتكافىء ١٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
— أقراص تحتوي على ٢٠٤ مغ من سلفات، وتكافىء ١٥٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
— أقراص تحتوي على ٤٠٨ مغ من سلفات الكلوروكين، وتكافىء ٣٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
— حقن تحتوي على ٥ مل من محلول هدروكلوريد أو ثنائي فسفات أو سلفات الكلوروكين بحيث يحتوي كل مل من المحلول على ما يكافىء ٤٠ مغ من قاعدة الكلوروكين

٢ – مركبات ٨ – أمينوكينولين

(أ) الباماكين
أقراص تحتوي على ١٨ مغ من نافثوات الباماكين، وتكافىء ٨ مغ من قاعدة الباماكين

— أقراص تحتوي على ١٠ مغ من ثنائي هدروكلوريد الباماكين وتكافىء ٨ مغ من قاعدة الباماكين
— أقراص تحتوي على ٩ مغ هدروكلوريد الباماكين، وتكافىء ٨ مغ من قاعدة الباماكين

(ب) بريماكين
— أقراص تحتوي على ١٣٫٢ مغ من ثنائي فسفات البريماكين، وتكافىء ٧٫٥ مغ من قاعدة البريماكين.

٣ – الميباكرين
— أقراص تحتوي على ١٠٠ مغ من ثنائي هدروكلوريد الميباكرين ثنائي التميّه، وتكافىء ٧٨٫٥ مغ من قاعدة الميباكرين

٤ – البروغوانيل
— أقراص تحتوي على ٢٥ مغ من هدروكلوريد البروغوانيل، وتكافىء ٢٢ مغ من قاعدة البروغوانيل
— أقراص تحتوي على ١٠٠ مغ من هدروكلوريد البروغوانيل، وتكافىء ٨٧ مغ من قاعدة البروغوانيل .

٥ – البيريميتامين
— أقراص تحتوي على ٢٥ مغ من البيريميتامين .
— شراب يحتوي على ٦٫٢٥ مغ بيريميتامين / ٥ مل .

٦ – الكينين[1]
— أقراص تحتوي على ٣٠٠ مغ من ثنائي هدروكلوريد الكينين أو هدروكلوريد الكينين أو ثنائي سلفات الكينين أو سلفات الكينين .
— أقراص تحتوي على ٢٠٠ مغ من سلفات الكينين .
— أقراص تحتوي على ١٢٥ مغ من سلفات الكينين .
— محافظ (كبسولات) تحتوي على ٣٠٠ مغ من سلفات الكينين .
— محافظ (كبسولات) تحتوي على ٢٠٠ مغ من سلفات الكينين .

---

(١) من بين الصيغ المسجلة الملكية للكينين كان الكينيماكس الذي يؤخذ في شكل حقن عضلية شائع الاستعمال في الماضي، وما زال عدد من الأطباء يصفونه . ويتوافر الكينيماكس في شكل حقن ٤ مل، يحتوي كل منها على ٣٨٥ مغ من ثنائي كلورهيدرات الكينين – ريزورسين ، و١٠ مغ من ثنائي كلورهيدرات الكينيدين – ريزورسين و ٢٫٧ مغ من ثنائي كلورهيدرات السينكونين – ريزورسين ، و ٢٫٧ مغ من ثنائي كلورهيدرات السينكونيدين – ريزورسين .

ــ محافظ (كبسولات) تحتوي على ١٢٥ مغ من سلفات الكينين .
ــ أمبولات تحتوي على ٥٠٠ مغ من ثنائي هدروكلوريد الكينين في كل مل من الماء المقطر مرتين .
ــ أمبولات تحتوي على ٦٠٠ مغ من ثنائي هدروكلوريد الكينين في ٢ مل من الماء المقطر مرتين .
ــ أمبولات تحتوي على ١٠٠٠ مغ من ثنائي هدروكلوريد الكينين في ٢ مل من الماء المقطر مرتين .

٧ – السلفادكسين

ــ أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين .
ــ أمبولات تحتوي على غرام واحد من السلفادكسين في ٤ مل كمحلول للحقن زرقا .

٨ – السلفادكسين/بيريميتامين

ــ أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين و ٢٥ مغ من البيريميتامين .
ــ أمبولات تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين و ٢٥ مغ من البيريميتامين في ٢٫٥ مل كمحلول للحقن زرقا .

٩ – السلفالين / بيريميتامين

ــ أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفالين و ٢٥ مغ من البيريميتامين .

١٠ – دابسون / بيريميتامين

ــ أقراص تحتوي على ١٠٠ مغ من الدابسون و ١٢٫٥ مغ من البيريميتامين .

١١ – تتراسيكلين

ــ محافظ (كبسولات) تحتوي على ٢٠٠ أو ٢٥٠ مغ من هدروكلوريد التتراسيكلين .

دوكسي سيكلين

ــ محافظ (كبسولات) تحتوي على ١٠٠ مغ .

مينوسيكلين	ـــ أقراص تحتوي على ١٠٨ مغ من هدروكلوريد المينوسيكلين ، وتكافىء ١٠٠ مغ من قاعدة المينوسيكلين
١٢ – لينكوميسين	ـــ محافظ (كبسولات) تحتوي على ٥٠٠ مغ من هدروكلوريد اللينكوميسين .
كليندامِيسين	ـــ محافظ (كبسولات) تحتوي على ١٥٠ مغ .

الملحق ٤

اختبارات الكشف عن وجود مضادات البرداء في السوائل البيولوجية[1]

الكلوروكين

توصل برودي وزملاؤه (١٩٤٧)[2] إلى طريقة للاستخلاص المزدوج لتقدير الكلوروكين في سوائل الجسم .

— محلول معياري من الكلوروكين ١٠٠ مغ / ل: يذاب ١٦١ مغ من ملح ثنائي الفسفات في لتر من محلول يد كل HCl (١ر. مول / ل). وهذا المحلول ثابت إذا تم تخزينه في الثلاجة. وتحضر المحاليل العيارية للعمل اليومي بالتخفيف بمحلول يد كل HCl (١ر. مول / ل).
— محلول هدروكسيد الصوديوم / ص أ يد NaOH (١ر. مول / ل).
— هبْتان : نوعية من الهبْتان منقاة بالغسيل تباعا بمحلول ص أ يد NaOH (١ر. مول/ل) ثم يد كل HCl (١ر. مول / ل) ثم بالماء
— كحول إتيلي مطلق
— حمض الهدوروكلوريك، يد كل HCl (١ر. مول / ل)
— ص أ يد NaOH (٥ر. مول / ل) : ويجب معادلة ميليلتر واحد من هذا المحلول بمقدار ٥ ميليلتر من محلول يد كل HCl السابق ذكره (١ر. مول / ل).
— محلول دارىء buffer ذو رقم هدروجيني PH ٥ر٩ : يضاف ٥ أحجام من حمض البوريك (٦ر. مول / ل) في محلول كلوريد البوتاسيوم بوكل KCl (٦ر. مول / ل) إلى ٢ر٣ حجم من ص أ يد NaOH (٦ر. مول / ل) . وعند التخفيف كما هو وارد في طريقة العمل ، وبعد إضافة كاشف السيستيين يجب أن تكون قيمة الرقم الهدروجيني

---

(١) يمكن استخدام الطرق الواردة في هذا الملحق إما ميدانيا أو في مختبر مجهز تجهيزا جيدا . ولم تذكر هنا بالتفصيل الاختبارات الأخرى التي تحتاج إلى تجهيزات متخصصة ومتطورة جدا .

(٢) قام ماك تشيزني وزملاؤه بنشر تعديل لهذه الطريقة (١٩٥٦) .

(الباهاء) PHالناتج ما بين ٤ر٩ و ٦ر٩ . ويجب التحقق من هذا الرقم بالقياس المباشر.

كشاف السيستيين (٥٠ غ / ل) : يذاب ١٠٠٠ مغ من هدروكلوريد السيستيين في ٢٠ مل من الماء ثم يعادل هذا المحلول باضافة ٨ر. مل من محلول ص أ يد NaOH (١٠ مول / ل) . وينبغي تحضير هذا الكاشف أولا بأول يوميا ومعادلته قبل استعماله مباشرة .

الطـريقـة

(١) أضف ١ ـ ١٠ مل من عينة السائل البيولوجي (محتوية على كمية من الكلوروكين تصل إلى ١ مكرو غرام) وحجما مساويا من ص أ يد NaOH (ار. مول / لتر) إلى٣٠ مل من الهبْتان في زجاجة ذات غطاء زجاجي محكم سعتها ٦٠ مل .
(٢) رجّ لمدة ٣٠ دقيقة . اسمح للطبقات أن تنفصل ، واستخدم المنبذة إذا استلزم الأمر .
(٣) أضف ٨ نقط من الكحول واخلطها مع طبقة الهبْتان بحيث لا تتأثر الطبقة المائية .
(٤) انقل الهبْتان إلى زجاجة ذات غطاء زجاجي محكم سعتها ١٢٥ مل ، وأضف ضعف حجمه تقريبا من محلول ص أ يد NaOH (ار. مول / ل) ثم رجّ لمدة ٥ دقائق .
(٥) بعد استقرار الطبقات أضف ٨ نقط من الكحول للهبْتان وامزج كما سبق وصفه ، ثم انقل الطبقة المائية بالشفط .
(٦) كرر الغسيل بمحلول ص أ يد NaOH (ار. مول / لتر) وأضف ٥ نقط من الكحول ثم انقل ٢٠ مل من الهبْتان إلى زجاجة ذات سدادة سعة ٦٠ مل وتحتوي على ٦ مل من محلول يد كل HCl (ار. مول / لتر) .
(٧) رجّ لمدة ٣ دقائق ثم أدرْ المحلول بالمنبذة لمدة دقيقتين .
(٨) انقل ٥ مل من طبقة الحمض إلى أنبوبة مقياس التألق fluorometer محتوية على ١ مل من محلول ص أ يد NaOH (٥ر. مول / لتر) و ٥ر١ مل من المحلول الداريء buffer . أضف ٥ر. مل من كاشف السيستيين ثم امزجها كلها .
(٩) عرض عينة للمقارنة تحتوي على ماء بدلا من المصورة (البلازما) أو البول لنفس الخطوات السابقة .

حضّر محاليل عيارية بإضافة كميات معلومة من الدواء مذابة في ٥ مل من محلول يد كل HCl (ار. مول / ل) إلى ١ مل من محلول NaOH (٥ر. مول / ل) و ٥ر١ مل من المحلول الداريء buffer في أنابيب جهاز قياس التألق ، وأضف ٥ر. مل

من كاشف السيستيين في كل أنبوبة . استخدم نموذجا مكونا من محلول الحمض والقاعدة والسيستيين الكاشف لضبط جهاز التألق على الصفر . بعد مرور ثلاثين دقيقة مرر الأشعة فوق البنفسجية في كل الأنابيب كما هو مبين فيما بعد .

تعيّن شدة التألق في العينات المتألقة باستخدام جهاز كولمان لقياس التألق الطيفي Photofluorometer ومرشحات من نوع كولمان B1S PC1 . ويمكن التحقق من حساسية الجهاز باستخدام الكينين ، حيث أن المحاليل العيارية المشععة يمكن أن تفقد تألقها بالتعرض المتكرر للأشعة فوق البنفسجية لمقياس التألق الطيفي .

ويجرى تشعيع مركبات ٤ ــ أمينوكينولين في جهاز إشعاع ذي تركيب بسيط باستخدام مصباح هلال الزئبق H-4 كمصدر للضوء . وتوضع العينات في حامل دائري يحيط بالمصباح بحيث يكون بعد كل العينات عن المصباح متساويا . وتعرض العينات للإشعاع لمدة ٣ ساعات ، وتستخدم مروحة للحفاظ على درجة حرارة المحاليل أقل من ٣٥° س أثناء التشعيع .

وقد وضعت اختبارات ميدانية بسيطة للتعيين النوعي للكلوروكين في البول .

أ ــ اختبار ويلسون وإديسون (١٩٥٤)

الكواشف

كلوريد الزئبق	(ز كل٢ $HgCl_2$)	٦٫٧٥ غ
يوديد البوتاسيوم	(بوى KI)	٢٥٫٠٠ غ
ماء مقطر		٥٠٠ مل

الطريقة

(١) أذب كلوريد الزئبق في ٣٧٥ مل ، ويوديد البوتاسيوم في ١٠٠ مل من الماء المقطر . صب المحلول الأول في الثاني مع رج الوعاء المستقبل ، وأكمل الحجم إلى ٥٠٠ مل بالماء . يعرف هذا المحلول باسم كاشف ماير ــ تانريت .

(٢) أضف عدة نقط من هذا الكاشف إلى ٥ مل من البول البارد في أنبوبة اختبار (يساعد تبريد العينة في الثلاجة لمدة ٣٠ دقيقة قبل الاختبار على زيادة حساسيته) .

(٣) يدل ظهور عكارة بيضاء تنقشع بالتسخين وتظهر مرة أخرى بالتبريد على وجود الكلوروكين في العينة . وإذا زاد التعكر بالتسخين يحتمل وجود ألبومين .
(٤) إذا اشتبه في وجود ألبومين يغلى البول ويرشح ثم يبرد في ثلاجة قبل إضافة كاشف ماير ــ تانريت .

يعطي هذا الاختبار نتيجة إيجابية في خلال ١٢ ساعة من تعاطي جرعة واحدة من قاعدة الكلوروكين بالفم ويستمر إيجابيا في معظم الأشخاص لمدة ٥ ــ ٦ أيام . ويدل هذا الاختبار على تركيز من الكلوروكين في البول يبلغ ٤ر٠ ــ ٠ر١ مغ / ١٠٠ مل أو أكثر . ويمكن أن تعطي الأدوية القاعدية الأخرى نتيجة إيجابية لهذا الاختبار وتشمل هذه الأدوية الكينين والبريماكين والكودبين والإفدرين والبتيدين .

ب ــ اختبار ليليجفيلد وكورتمان (١٩٧٠)

يعتمد هذا الاختبار على طريقة غير منشورة صممها و . أ . ديل و أ . ج . غلازكو لتعيين الأمودياكين ، ويمكن استخدامها في الكشف عن هذا الدواء أيضا .

الكواشـــف

مسحـــوق يـوسيـــن ٥٠ مغ
كلوروفورم (كاشــف) ١٠٠ مل
حمــض الهــدروكلـوريـك يد كل HCl (مول واحد / ل)

الطـريقــة

(١) أضف الـ ٥٠ مغ يوسين إلى ١٠٠ مل كلوروفورم ومل واحد من محلول يد كل HCl (مول واحد / ل) في قمع فاصل ذي سداد زجاجي محكم .
(٢) رجّ رجا خفيفا لعدة دقائق حتى يكتسب الكلوروفورم لونا أصفر خفيفا .
(٣) أفصل طبقة الكلوروفورم واحفظها في زجاجة جافة بنية اللون وذات غطاء زجاجي محكم إحكاماً شديدا لبعض اللحظات .
(٤) أضف ١٠ نقط من محلول الكلوروفورم إلى ٢ مل من البول في أنبوبة اختبار وامزج مزجا شديدا بضع لحظات .
(٥) يستدل على وجود الكلوروكين في البول بالتغيّر في لون طبقة الكلوروفورم من الأصفر الفاتح إلى الأحمر البنفسجي .

يكون الاختبار إيجابيا بعد تعاطي جرعة صغيرة للبالغين تقدر بحوالي ١٥٠ مغ من قاعدة الكلوروكين ، ويمكن استعماله في حالة عينات البول التي لاتصفو بعد الغليان والترشيح . وبالنسبة لجرعات قدرها ٥ مغ من قاعدة الكلوروكين لكل كغ من وزن الجسم يمكن الاعتماد على هذا الاختبار لمدة تصل إلى ٤٨ ساعة بعد تعاطي الدواء .

جـ ــ اختبار هاسكين

الكواشــــف

محلول هدروكسيد الصوديوم (ص أ يد NaOH) (١٠٠ غ / ل) .

كلوروفورم أو ثنائي كلوريد الاثيلين المنقى .

محلول المتيل البرتقالي (يتم تحضيره بإذابة ١ر٠ غ من المتيل البرتقالي الكاشف في ١٠٠ مل من محلول حمض البوريك ٥ ٪) . يرج المخلوط لعدة ساعات أو طوال الليل ثم يرشح . ويستخدم المحلول المرشح الصافي ككاشف . وفي حالة تكوّن راسب فإنه يمكن إزالته بالترشيح دون أن يفقد فاعليته . ويكون هذا المحلول الكاشف ثابتا لبعض الوقت .

الطــريقــة

(١) ضع ١ مل من محلول هدروكسيد الصوديوم و ٥ مل من الكلوروفورم في أنبوبة اختبار تحتوي على ٥ مل من البول .

(٢) سد الأنبوبة ورجها لمدة دقيقة واحدة . افصل الطبقات (ربما يلزم استعمال المنبذة) .

(٣) مصّ الطبقة العلوية وانقل الكلوروفورم بحرص إلى أنبوبة نظيفة .

(٤) أضف ٥ر٠ مل من محلول المثيل البرتقالي إلى الكلوروفورم . سد الأنبوبة ورجها لمدة ٢٠ ثانية . انتظر حتى تنفصل الطبقات .

يظهر البول المحتوي على ٢ر٠ مغ من الكلوروكين لكل ١٠٠ مل تفاعلا يمكن ملاحظته . وتعطي كمية من الكلوروكين تبلغ ٥ر٠ مغ / ١٠٠ مل لونا أصفر واضحا ، بينما تعطي الكمية ٠ر١ مغ / ١٠٠ مل لونا أصفر شديدا . ويصبح هذا الاختبار إيجابيا في خلال ٤ ــ ٥ ساعات بعد تعاطي جرعة واحدة من قاعدة الكلوروكين مقدارها ٣٠٠ مغ . ويستمر إيجابيا لمدة ٤ ــ ٥ أيام ثم تقل شدته ببطء حتى لا يمكن تمييزه عن اللون الأصلي في اليوم العاشر .

الأمودياكين

يمكن قياس الأمودياكين في سوائل الجسم بطريقة التألق لترينهولم وزملائه (١٩٧٤) .

الكواشـــف

ـــ ١ ، ٢ ـــ ثنائي كلورو إيثان المنّقى لاستخدامه في قياس التألق بغسله المتتالي بمحلول هدروكسيد الصوديوم (مول / ل) وحمض الهيدروكلوريك (مول / ل) والماء المقطر .

ـــ محلول البورات الدارىء buffer ويحتوي على ٦ أجزاء من محلول ص أ يد NaOH (٠ر٦ مول / لتر) و ٥ أجزاء من محلول حمض البوريك (٠ر٦ مول / ل) في محلول كلوريد البوتاسيوم KCl (٠ر٦ مول / ل) .

ـــ محلول فسفات البوتاسيوم وحيد الهدرجين (٠٠٥ غ / ل) .

ـــ يد كل HCl (١ر٠ مول / ل) .

ـــ هدروكلوريد الأمودياكين ثنائي التميّة النقي لتحضير محلول عياري .

الطـريقـة

(١) لتحليل مصل الدم يجمع الدم بدون مضاد للتخثر . ولتعيين التركيز داخل الكريات الحمر تستخدم أنابيب محتوية على أكسالات الصوديوم .

(٢) يعرض الدم بجميع محتوياته للتنبيذ centrifuge ، وتفصل المصورة (البلازما) والريم الأصفر ، ثم تخفف الكريات الحمر المتجمعة بنسبة ١ إلى ١ بالماء المقطر لتسهيل استعمالها .

(٣) ضع ٢ مل من مصل الدم (كما هو أو مضافا إليه الأكسالات) أو من الكريات الحمر المخففة في أنبوبة مخروطية لها غطاء زجاجي محكم سعتها ١٥ مل .

(٤) أضف ٢ر٠ مل من محلول فسفات البوتاسيوم وخيد الهدروجين بو٢يد فو ا٣) . (K_2HPO_3) .

(٥) أضف ١٠ مل من ١ ، ٢ ـ ثنائي كلورو إيثان وحرّك الخليط باستخدام هزاز آلي لمدة ٣٠ دقيقة في درجة الحرارة العادية .

(٦) عرّض الخليط للتنبيذ centrifuge بقوة ١٥٠٠ لمدة ١٠ دقائق في درجة الحرارة العادية .

(٧) استبعد الطبقة العلوية للمصورة (البلازما) وأي مادة شبه صلبه ربما تكون قد تكونت فوق طبقة ثنائي كلورو إيثان السفلية .

(٨) أنقل ٨ مل من طبقة ١ ، ٢ ـــ ثنائي كلورو إيثان إلى أنبوبة مخروطية سعة ١٥ مل تحتوي على ٣ مل من محلول يد كل HCl (١,. مول / ل) ورجّها في درجة الحرارة العادية لمدة ١٥ دقيقة .

(٩) انتظر حتى تنفصل الطبقتان ، ثم انقل ٢ مل من الطبقة الحمضية العلوية إلى أنبوبة اختبار تحتوي على ١ مل من محلول البورات الداريء buffer . (ينبغي أن يكون باهاء PH الخليط الناتج ٩٫٥) .

(١٠) سدّ الأنبوبة بغطاء زجاجي أو رخامي غير محكم واتركها في حمام مائي يغلى لمدة ٣٠ دقيقة .

(١١) ارفع الأنبوبة من الحمام المائي واتركها في درجة الحرارة العادية لمدة ٢٠ دقيقة .

(١٢) انقل ٢ مل إلى جفنة من الكوارتز ، وقس التألق المنبعث بمقياس التألق الطيفي عند ٣٩٠ نانومتر مستخدما طول موجة منشط يبلغ ٢٥٠ نانومتر .

(١٣) ارسم منحنيات معيارية بعد إضافة كميات معلومة من الأمودياكين إلى عينات من مصل الدم أو الكريات الحمر المكدسة . يقع الحد الأدنى لخطوط المنحنيات في نطاق التركيز ٥٠ مكرو غرام / ل . (لا يعرف شيء عن طبيعة مشتقات الأمودياكين المتألقة التي تنجم عن التسخين في المحلول القلوي أثناء إجراء هذا الاختبار) .

الكينين

يمكن الكشف عن الكينين في البول باستخدام كاشف ماير ـ تانريت الذي سبق وصفه تحت « الكلوروكين » .

كاشف ماير ـ تانريت

كلوريد الزئبق	ز كل٢	$HgCl_2$	٦٫٧٥ غ
يوديد البوتاسيوم	بو ي	KI	٢٥٫٠ غ
ماء مقطر			٥٠٠ مل

الطريقة

(١) ضع كمية من البول الرائق في أنبوبتي اختبار (يجب رج البول العكر مع كيسيلجوهر ثم ترشيحه) .

(٢) أضف عدة نقط من حمض الخليك إلى إحدى الأنبوبتين .

(٣) أضف عدة نقط من الكاشف إلى كل من الأنبوبتين .

التفسيــــر

(١) إذا بقيت محتويات كل من الأنبوبتين صافية يعتبر الاختبار سلبيا .

(٢) إذا تكونت عكارة في كل من الأنبوبتين يحتمل وجود الكينين . ويمكن التأكد من وجود الكينين باختفاء العكارة عند غلي البول المحمض في أنبوبة الاختبار رقم ٢ . وإذا بقى البول عكرا بعد الغليان يحتمل وجود ألبومين . رشح لإزالة الألبومين ؛ يترسب الكينين بانخفاض درجة حرارة الرشاحة .

(٣) إذا تكونت العكارة في الأنبوبة التي أضيف إليها الحمض يستنتج وجود الكينين أو الألبومين أو كليهما . للتحقق من وجود الكينين ، يغلى المحلول ويرشح ساخنا كما ذكر في الخطوة رقم ٢ . والرواسب المنسوبة إلى كل من الكينين والألبومين تظهر مباشرة . وفي بعض الأحيان تتكون العكارة ببطء في الأنبوبة التي يوجد بها الحمض ، وعندئذ يمكن استبعاد وجود كل من الكينين والألبومين . ويمكن لغرض الاختبار تجاهل الرواسب التي تظهر متأخرة .

والطريقة التالية لتعيين الكينين في المصورة (البلازما) أو البول وصفها هال وزملاؤه (١٩٧٣) ، وهي مبنية على طريقة الاستخلاص بواسطة البنزين لبرودي وزملائه (١٩٤٧) . وفي هذه الطريقة يتم قياس الكينين نفسه وليس مستقلباته .

الكواشــــف

محلــول هدروكسيـد الصــوديـوم ص أ يد NaOH (١ر٠ مول / ل) .

بنزين من نوعية كواشف التحليل .

حمــــــض الكبـــريتيـــــــك يد٢ كب أ٤ H_2SO_4 (٠٥ر٠ مول / ل) .

يذوب ثنائي هدروكلوريد الكينين بسهولة في الماء البارد ويكوّن محلولا ثابتا . كما أن ١٢٥ مغ من الملح يكافىء ١٠٠ مغ من القاعدة . ويمكن تخفيف المحلول المختزن الذي يحتوي على ١٢٥ مغ في ١٠٠ مل ماء بمصورة (بلازما) أو بول تم الحصول عليهما حديثا ليكونا المحلولين العياريين المذكورين في الخطوتين (٧) و (٨) من الطريقة التالية .

الطـريقة

(١) أضف ٥ر٠ مل من المصورة (البلازما) إلى ٠ر١ مل من محلول هدروكسيد الصوديوم (١ر٠ مول / ل) نقطة فنقطة مع الرج .
(٢) ثم أضف ٥ر٧ مل من البنزين مع استمرار الرج لمدة ٥ دقائق .
(٣) عرّض المخلوط للتنبيذ centrifuge بسرعة ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ١٠ دقائق .
(٤) انقل ٥ مل من طبقة البنزين العلوية إلى أنبوبة أخرى .
(٥) أضف ٥ مل من حمض الكبريتيك (٠٥ر٠ مول / ل) ورج الخليط بقوة لمدة ٥ دقائق .
(٦) استبعد طبقة البنزين واستخدم الطبقة المتبقية لقياسات الكينين .
(٧) كرر القياسات مرتين باستخدام مقياس التألق الطيفي عند طول موجة منشط ٣٥٠ نانومتر ، وطول موجة تألقي ٤٥٠ نانومتر . استخدم ٣ من محاليل البلازما العيارية حديثة التحضير التي تحتوي على ٥ر٢ و ٠ر٥ و ٥ر٧ مغ / ل من قاعدة الكينين ومحلول بلازما للمقارنة خاليا من الدواء لكل مجموعة من القياسات .
(٨) عند تعيين تركيز الكينين في البول تتبع نفس الطريقة مع استخدام محاليل عيارية تحتوي على ٥ر٢ و ١٠ و ٢٠ مغ / ل من قاعدة الكينين ومحلول بول للمقارنة خال من الدواء .

الميباكرين

يوصى باستخدام طريقة الاستخلاص الواحد لبرودى وزملائه (١٩٤٧) لتقدير تركيز الميباكرين في سوائل الجسم . وقد عدل هذا الاختبار كي يستعمل للكشف عن الميباكرين في البول .

(١) أضف ١ ميليلتر من محلول بيكربونات البوتاسيوم المشبع إلى ١٠ ميليلتر بول موضوعة في أنبوبة اختبار .
(٢) أضف ٢٥ر٠ ميليلتر من الكحول الإميلي للبول المُقلّى alkalized .
(٣) رج بشدة واترك الخليط جانبا لعدة دقائق حتى ينفصل الكحول الإميلي .
(٤) اختبر الخليط بالأشعة فوق البنفسجية للكشف عن وجود تألق أصفر في الطبقة الكحولية .

البروغوانيل

استحدث جاج ، وروز (١٩٤٦) اختبارا بسيطا للكشف عن البروغوانيل في البول .

الكواشـــف

- كبريتات النحاس الكاشف التحليلي ٥٠٠ مغ ، وكلوريد الأمونيوم الكاشف التحليلي ٣٣٫١ مغ ، في ١٠٠ مل من الماء المقطر .
- ثنائي إثيل ثنائي ثيوكربمات الصوديوم : ١ر٠ ٪ محلول مائي (لا يحفظ هذا المحلول أكثر من أسبوعين) .
- هدروكسيد الصوديوم (١ر٠ مول / ل) .
- بنزين ، يمكن استخدام البنزين التجاري بعد تقطيره .

الطـريقـة

(١) اخلط ٢ مل من البول ، و ١ مل من النحاس الكاشف ، و ١ مل من محلول هدروكسيد الصوديوم في أنبوبة ذات سدادة واترك الخليط بضع دقائق .

(٢) أضف ٥ مل من البنزين ورج لمدة دقيقتين . انقل طبقة البنزين أو اسحبها بالممص وضعها في أنبوبة أخرى ، واغسلها باستخدام ١ مل من الماء ثم انقلها إلى أنبوبة ثالثة .

(٣) رج مع ١ مل من محلول ثنائي إثيل ثنائي ثيوكربمات الصوديوم لمدة دقيقة واحدة . تعتبر شدة اللون الأصفر الذهبي الناتج مقياسا لكمية البروغوانيل بالمقارنة بمجموعة من المحاليل العيارية المحضرة سلفا .

البيريميتامين

في ظل الجرعات الموصى بها بالنسبة للبيريميتامين يكون تركيز الدواء في المصورة (البلازما) والبول ضئيلا مما يستلزم استخدام إمكانيات تحليلية متخصصه لتعيينه كيماويا . وكان جونز وكينج (١٩٦٨) قد وضعا طريقة سهلة نسبيا للتحليل النوعي للبول باستخدام استشراب الطبقة الرقيقة . أما استشراب الغاز أو السائل العالي الضغط فيستخدم في التحليل الكمي (جونز وأوفينل ، ١٩٧٩) . وتعتبر المقايسة الحيوية التي وصفها ريتشارد ومابلس (١٩٧٩) ذات فائدة خاصة لأنها توفر قياسا مباشرا لدرجة نشاط البيريميتامين ضد الأطوار اللاجنسية للمتصورة المنجلية في البلازما (الشكل ٢٠ بالصفحة ١٠٤) .

البريماكين

يترتب على سرعة تخلص الجسم من البريماكين والجرعات الصغيرة المستخدمة من الدواء ضرورة استعمال طرق مخبرية متطورة مثل استشراب الغاز وقياس الكتلة الطيفي لتعيين تركيزات الدواء في البلازما ، وحيث إن هذه الطرق لا تتوافر إلا في المختبرات المتخصصة فلن نورد هنا تفاصيلها الفنية .

السلفوناميدات والسلفونات

(أ) السلفوناميدات

يمكن تعيين تركيزات السلفوناميدات الحرة أو المؤستلة سواء في البول أو المصورة (البلازما) باستخدام طريقة براتون ـ مارشال (١٩٣٩) .

الكواشف

ـ محلول من ١٠٠ مغ من ثنائي هدروكلوريد إثلين داي أمين ـ ن (١،٠ ـ نافثيل) النقي في ١٠٠ مل من الماء (يحفظ هذا الكاشف في زجاجة داكنة اللون) .
ـ محلول مائي من نتريت الصوديوم (١ غ / ل) .
ـ محلول من ١٥ غ من ثلاثي كلورو حمض الخليك في ١٠٠ مل من الماء .
ـ محلول صابونين (٥ر٠ غ / ل) .
ـ حمض الهدروكلوريك يد كل HCl (٤ مول / ل) .
ـ سلفامات الأمونيوم ، ٥ر٠ غ / ١٠٠ مل ماء .
ـ محلول مختزن من السلفانيلاميد (أو أي سلفوناميد مرجعي) ، ٢٠٠ مغ / ل .

أولاً : طريقة لتحليل الدم

(١) حضر محاليل عيارية من محلول السلفوناميد المختزن وذلك بإضافة ٥ مل و ٥ر٢ مل و ١ مل إلى ١٨ مل من محلول ثلاثي كلورو حمض الخليك ١٥ ٪ ، وخفف الحجم إلى ١٠٠ مل . وسوف تكون التركيزات الناتجة هي ١ مغ و ٥ر٠ مغ و ٢ر٠ مغ من السلفوناميد في ١٠٠ مل .

(٢) خفف ٢ مل من الدم المضاف إليه أكسالات بإضافة ٣٠ مل من محلول الصابونين .

(٣) بعد ترك الدم جانبا لمدة ٢ ــ ٣ دقائق قم بترسيبه بإضافة ٨ مل من محلول ثلاثي كلورو حمض الخليك ثم رشحه .
(٤) أضف إلى ١٠ مل من الرشاحة ١ مل من محلول نتريت الصوديوم ، واترك الخليط جانبا لمدة ٣ دقائق .
(٥) أضف ١ مل من محلول السلفامات واتركه جانبا لمدة دقيقتين .
(٦) أضف ١ مل من محلول ثنائي هدروكلوريد إثيلين داي أمين ن ــ (١ ــ نافثيل) .
(٧) قارن اللون الأحمر الأرجواني الناتج عن التفاعل باستخدام مقياس لوني مناسب بلون المحلول العياري . وتعطي هذه المقارنة قيمة **السلفوناميد الحر** في العينة (يبقى هذا اللون ثابتا لمدة تصل إلى ساعة واحدة) .
(٨) أضف ٥ر٠ مل من محلول يد كل HCl (٤ مول / ل) إلى ١٠ مل من الرشاحة وسخن في حمام مائي عند درجة الغليان لمدة ساعة ، وبرد ثم أكمل الحجم إلى ١٠ مل .
(٩) كرر الخطوات من (٤) إلى (٧) **للحصول على القيمة الكلية للسلفوناميد** .

ويمكن في حالة استخدام مقياس كهربي ضوئي للون تخفيف الدم بنسبة ١ : ٥٠ أو ١ : ١٠٠ بالماء المقطر . وليس هناك داع لاستخدام محلول الصابونين . ويضاف محلول ثلاثي كلورو حمض الخليك في حجم يمثل $\frac{1}{5}$ حجم المزيج النهائي . وييسر هذا تعيين الدواء في عينات صغيرة من الدم تصل إلى ١ر٠ أو ٢ر٠ مل . وينبغي استخدام مرشح مناسب في مقياس اللون ، حيث ان طول الموجة لأقصى امتصاص ضوئي بالنسبة لصبغة الأزو هو ٥٤٥ نانومتر .

ثانيا : طريقة لتحليل البول (طريقة براتون ــ مارشال)

(١) أضف إلى ٥٠ مل من البول ٥ مل من محلول يد كل HCl (٤ مول / ل) ثم خفف إلى ١٠٠ مل .
(٢) باستخدام كميات كل منها ١٠ مل اتبع الخطوات من(٤)إلى(٧)المذكورة في الطريقة الخاصة بالدم لتعيين كمية **السلفوناميد الحر** .
(٣) إغل ١٠ مل من البول المحمض المخفف (الخطوة (١) أعلاه) ثم أكمل كما في الخطوتين (٨) و (٩) بطريقة تحليل الدم ، وذلك لتعيين تركيزات السلفوناميد الكلي (أي بما في ذلك المركب المؤستل) .

في حالة احتواء البول على بروتين اتبع الخطوة (١) من هذه الطريقة ثم رسب البروتين بإضافة ثلاثي كلورو حمض الخليك كما في الخطوة (٣) من طريقة تحليل في الدم قبل استكمال باقي الخطوات . وقد نشر بعض الكتّاب تعديلات تتعلق بسلفوناميدات معينة . ولكن يمكن تطبيق طريقة براتون ــ مارشال الأساسية على كل السلفوناميدات ذات الاستعمال العام . (وإذا ثبت أن البول يحتوي على أكثر من ١٠ ــ ٢٠ مغ من السلفوناميد في اللتر ينبغي تخفيفه أولا لخفض تركيز الدواء إلى هذا المستوى ثم تجرى نفس الطريقة باستخدام البول المخفف) .

ثالثا : طريقة لتحليل البول (اختبار ليغنين)

هذا اختبار ميداني بسيط للكشف عن السلفوناميدات في البول .

الكواشــف

ــ منشفة ورقية أو شرائط من ورق الصحف الخالي من الكتابة .
ــ حمض الهدروكلوريك ، يد كل HCl (٣ مول / ل) .

الطــريقــة

(١) ضع نقطة أو نقطتين من البول على شريط من ورق الصحف الخالي من الكتابة أو المنشفة الورقية .

(٢) أضف نقطة صغيرة من محلول يد كل HCl (٣ مول / ل) في مركز المنطقة المبللة.ويدل الظهور الفوري للون بين الأصفر والبرتقالي على وجود أحد مركبات السلفوناميد. ويصبح الاختبار إيجابيا عادة بعد ساعة من تناول السلفوناميد ، ويستمر كذلك لمدة ٣ أيام. ملحوظة: لا يمكن استخدام الورق الخاص بالعملات الورقية أو ورق الترشيح

ب ــ السلفونات

يمكن بالطريقة التالية التي وصفها جلازكو وزملاؤه (١٩٦٨) قياس كميات ضئيلة (بالمكروغرام) من الدابسون في المصورة (البلازما) أو البول .

الكواشــف

هـــدروكسيـــد الصـــوديـــوم أ يد NaOH (١ مول / ل) .
١ ، ٢ ــ ثنائي كلورو إيثان .

حمض الهدروكلوريك يد كل HCl (١ مول / ل)

ثلاثي سترات الصوديوم (١. مول / ل)

خلات الاثيل

سلفات الصوديوم الامائية

دابسون نقي لتحضير محاليل عيارية مائية

أولا : طريقة لتحليل المصورة (البلازما)

(١) انقل ١ — ٣ مل من المصورة (البلازما) إلى أنابيب تنبيذ centrifuge مخروطية الشكل ذات سدادات زجاجية ، سعتها ١٢ مل .

(٢) أضف ١ر٠ مل من محلول ص أ يد NaOH (١٠ مول / ل) لكل ١ مل من البلازما و ٧ مل من ١ ، ٢ ثنائي كلورو إيثان .

(٣) سد الأنابيب وهزها آليا لمدة ١٥ دقيقة ثم عرّضها للتنبيذ centrifuge لمدة قصيرة وذلك لفصل طبقات المذيب .

(٤) انقل ٦ مل من طبقة الـ ١ ، ٢ — ثنائي كلورو إيثان إلى أنبوبة تنبيذ centrifuge نظيفة تحتوي على ٥ر٢ مل من محلول يد كل HCl (١ مول / ل) .

(٥) سدّ الأنبوبة وهزها لمدة ٥ دقائق ثم عرّضها للتنبيذ centrifuge .

(٦) انقل ٢ مل من الطبقة الحمضية وأضفها إلى ١ مل من محلول ثلاثي سترات الصوديوم (١ مول / لتر) في أنبوبة اختبار ١٢ × ١٠٠ مم ذات سدادة زجاجية .

(٧) أضف ٢ مل من خلات الإثيل ، وهز لمدة ٥ دقائق ، ثم نبّذ centrifuge لفصل الطبقات .

(٨) انقل ما يمكن نقله من طبقة المذيب العضوي إلى أنبوبة اختبار نظيفة ثم أضف ببطء غراما واحدا من سلفات الصوديوم اللامائية مع التحريك السريع لمنع تكتل الملح .

(٩) سد الأنبوبة وحركها آليا لعدة دقائق للتأكد من إزالة كل الماء من خلات الإثيل .

(١٠) صب المحلول في جفنة من الكوارتز وقارن التألق عند طول الموجة ٣٤٠ نانومتر بمحلول عياري مائي عند طول موجة منشط ٢٩٧ نانومتر . وهكذا يمكن تعيين تركيزات من الدابسون تصل إلى حوالي ٣ مغ / ل .

ثانيا : طريقة لتحليل البول

في هذه الحالة تكون هناك حاجة إلى الكواشف الإضافية التالية :

— تيوسلفات الصوديوم (ص٢ كب٢ أ٣ ٥ يد٢ أ) $Na_2S_2O_3 5H_2O$.

ـــ حمض الهدروكلوريك يد كل HCl (٦ مول / ل) .
ـــ هدروكسيد الصوديوم ص أ يد NaOH (٥٠٠ غرام / ل) .

الطـريقـة

(١) أضف ١٠٠ مغ من تيوسلفات الصوديوم و ٥ر٠ مل من محلول يد كل HCl (٦ مول / ل) إلى ١ مل من البول في أنبوبة تنبيذ centrifuge ذات سدادة زجاجية سعتها ١٢ مل .
(٢) سخن في حمام مائي عند درجة الغليان لمدة ساعة .
(٣) بعد التبريد إلى درجة الحرارة العادية أضف ٢ر٠ مل من محلول ص أ يد NaOH (٥٠٠ غ / ل) .
(٤) استخلص الدابسون بالرج مع ٦ مل من ١ ، ٢ ـــ ثنائي كلورو إيتان .
(٥) افصل الطبقات بالتنبيذ centrifuge ثم انقل ٥ مل من محلول الـ ١ ، ٢ ثنائي كلورو إيتان إلى أنبوبة مخروطية نظيفة .
(٦) أضف ٣ مل من محلول يد كل HCl (١ مول / ل) وحرك لمدة ٥ دقائق .
(٧) انقل ٢ مل من الطبقة الحمضية إلى أنبوبة اختبار ١٢ × ١٠٠ مم ، ثم أضف ١ مل من محلول ثلاثي سترات الصوديوم (١ مول / ل) .
(٨) أضف ٢ مل من خلات الإيتيل وحركه . أكمل كما في الخطوتين (٨) و (٩) بطريقة تحليل الدم مستخدما محاليل دابسون عيارية في البول بدلا من المحاليل المائية .

التوليفات الدوائية متآزرة المفعول

انظر المركبات الفرادية . لتعيين التركيزات المتناهية في الصغر لبعض هذه المركبات ، ولا سيما في حالة استخدامها كتركيبات مستخرنة ، يلزم استعمال طريقة استشراب chromatography السائل عالي الضغط أو طرق كيميائية أخرى متطورة .

الملحق ٥

إجراءات تقييم استجابة طفيليات البرداء للأدوية في الجسم الحي in vivo[1]

الخطوة الأولى في تقييم الاستجابة للأدوية هي جمع معلومات أساسية عن حساسية المتصورة المنجلية P. falciparum للكلوروكين ، ليس فقط في المواقع التي وردت منها تقارير عن مقاومة مشتبه فيها ، ولكن أيضا في المناطق التي ينتشر فيها هذا الطفيلي وتبدو فيها الاستجابة للدواء طبيعية . وهناك عدة اختبارات متاحة . ولكن عند اختيار الاختبار المناسب ينبغي أن تؤخذ في الاعتبار درجة مناعة الأشخاص الذين سيتم اختبارهم ، وحالتهم السريرية clinical والمدة التي يمكن متابعتهم خلالها . وهناك عامل آخر لابد من أخذه في الحسبان وهو الحالة الوبائية المحلية التي تحدد احتمال إصابة الأشخاص مرة أخرى أثناء فترة الملاحظة . والاختبارات المتاحة هي :

(١) الاختبار الميداني المعياري لمنظمة الصحة العالمية ، ويتمثل في إعطاء ٢٥ مغ من الكلوروكين قاعدة لكل كيلوغرام من وزن الجسم على مدى ثلاثة أيام مع فترة ملاحظة تبلغ سبعة أيام . (ويشار لهذا الاختبار في بعض الأحيان «باختبار الأيام السبعة»).

(٢) نفس الاختبار مع فترة ملاحظة تمتد حتى ٢٨ يوما . ويعرف هذا الاختبار « بالاختبار الممتد » .

(٣) اختبار الجرعة الواحدة أو « الاختبار البديل » ويتمثل في إعطاء ١٠ مغ من الكلوروكين قاعدة لكل كيلوغرام من وزن الجسم . ويمكن تطبيق هذا الاختبار فى الحالات الآتية :

(أ) إذا لم يتسن لأي سبب من الأسباب استمرار العلاج لمدة ٣ أيام .

(ب) في مناطق التوطن الشديد حيث تعتبر هذه الجرعة الواحدة من الكلوروكين هي الشكل المعياري للعلاج ، وذلك نتيجة لارتفاع درجة المناعة لدى السكان .

---

(١) من سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ (المعالجة الكيميائية للبرداء ومقاومة مضادات البرداء) الصفحات ٣٢ — ٣٧ .

(جـ) استخدامه كفحص تمهيدي قبل تطبيق علاج الأيام الثلاثة المعياري .

وقد صممت كل هذه الطرق للاستخدام في الظروف الميدانية ، ومع ذلك تظهر غالبا صعوبات في تطبيق الاختبار الممتد ميدانيا . وتبين جميع هذه الاختبارات مدى استجابة الذراري المحلية للمتصورة المنجلية لجرعات الكوروكين المستعملة . ومن حيث المبدأ يجب أن تستبعد هذه الاختبارات مختلف أسباب إخفاق الأدوية التي يمكن أن تؤدي إلى اعتقاد خاطىء بوجود مقاومة للكلوروكين في المنطقة .

وبالرغم من احتمال حدوث قياء بعد الجرعة الأولى في حالة تعاطي الكلوروكين بالفم ، إلا أنه يفضل تعاطي الدواء بالفم بدلا من تعاطيه حقنا نظرا للأمان والسهولة في التعاطي ، ودرجة التماثل التي توفرها هذه الطريقة .

ويجب تقييم الاختبار بفحص أفلام ثميكة من الدم .

ونظرا لأن انتقال العدوى لا يمكن استبعاده في الظروف الميدانية فمن الصعب دائما التمييز بين المعاودات والعدوى الجديدة . ويعتمد تعيين المقاومة من الدرجتين RII و RIII على استجابة طفيليات الدم اللاجنسية خلال الأسبوع الأول من العلاج . وفي حالة استبعاد العدوى الجديدة يمكن أن تؤدي الملاحظة لمدة ثلاثة أسابيع إضافية إلى ظهور دليل أكثر حسما على انتكاس طفيليات الدم ، مما يسمح للمراقب تمييز بين الحساسية S ودرجة المقاومة الأولى RI .

وقد ثبت بالتجربة أنه لابد من إجراء كل خطوات الاختبار بواسطة فنيين مسؤولين ومؤهلين أو على الأقل تحت إشرافهم .

اختبار ميداني لمدى الاستجابة لمقرر معيارى بالكلوروكين

يمكن بواسطة هذا الاختبار تعيين استجابة ذرية ما من طفيليات البرداء لجرعات اختبارية معيارية من الكلوروكين (٢٥ مغ / كغ على مدى ٣ أيام تبدأ باليوم صفر) . ويجرى هذا الاختبار على الأشخاص بصرف النظر عن أعمارهم أو تعداد الطفيليات لديهم أو تناولهم أي علاج كابت سابق . ومع ذلك لا ينبغي إجراء الاختبار على شخص شديد المرض .

(١) طريقة إجراء الاختبارات الميدانية المعيارية والممتدة

تعطى جرعة واحدة من الكلوروكين يوميا لمدة ٣ أيام متتالية (بحيث تكون الجرعة الكلية

٥ر١ غ من قاعدة الكلوروكين لشخص بالغ وزنه ٦٠ كغ) تبعا للجدول الآتى :

اليوم صفر : الجرعة الأولى ١٠ مغ / كغ (٦٠٠ مغ من القاعدة لشخص بالغ وزنه ٦٠ كغ) .

اليـوم ١ : الجرعة الثانية ١٠ مغ / كغ (٦٠٠ مغ من القاعدة لشخص بالغ وزنه ٦٠ كغ) .

اليـوم ٢ : الجرعة الثالثة ٥ مغ / كغ (٣٠٠ مغ من القاعدة لشخص بالغ وزنه ٦٠ كغ) .

وينبغي أن تكون أقراص الكلوروكين غير مكسوة بطبقة ما ، مع ضرورة مطابقتها للمعايير المحددة في دستور الأدوية الدولي ودستور الأدوية الوطني . وفي كل مرة يؤخذ فيها الدواء يجب اتخاذ الاحتياطات اللازمة للتأكد من بلعه وبقائه في المعدة . ولتجنب حدوث الغثيان أو القياء يجب عدم تناول الدواء والمعدة فارغة . ولا ينبغي ضم الأشخاص الذين تقيأوا إلى من يجرى عليهم الاختبار .

ولأسباب واضحة يجب استبعاد الأشخاص الذين يعانون من المرض الشديد من الاختبار كما يجب أيضا استبعاد المرضى ذوي الأمراض المختلطة وذلك لتجنب الخلط في تحديد الأنواع . ومن المرغوب فيه ، كلما أمكن ، ضم أشخاص ذوي تعداد طفيلي كبير ، ويعني ذلك عمليا ضم أطفال صغار من أماكن يتوطن فيها المرض بدرجة كبيرة .

وفى جميع الأحوال ينبغي أن تكون للحالة السريرية للشخص أسبقية على اجراء الاختبار . فإذا كان تعداد الطفيليات كبيراً جداً أو إذا مرض الشخص في أي وقت ، فإنه ينصح بإعطاء أدوية أخرى مثل الكينين في المناطق التي يشتبه في وجود مقاومة للكلوروكين فيها .

ويجب متابعة الأشخاص الذين يجري الاختبار عليهم يوميا لمدة ٧ أيام بعد اليوم الأول (اليوم صفر) من إعطاء الدواء . وحتى فترة الملاحظة لسبعة أيام فد تكون غير عملية في الظروف الميدانية ، ولكن يجب الإصرار عليها كلما أمكن ذلك . ولا يسمح اختبار الأيام السبعة الميداني المعياري بالتمييز بين الحساسية (ح) S والمقاومة من الدرجة الأولى RI ، بينما يمكن أن تؤدي الملاحظة الممتدة لمدة واحد وعشرين يوما إضافيا إلى التمييز بين هاتين الحالتين ، وهذا هو الاختبار الميداني الممتد .

ويمكن تسجيل نتائج الاختبار في استمارة كالمبينة فى الصفحة ٢٨٦.

ويتم فحص طبقات رقيقة وأخرى ثميكة من الدم مرتين قبل جرعة الاختبار الأولى مباشرة ، ويكرر الفحص يوميا لمدة ٧ أيام على الأقل ، وتحفظ عينة من كل فحص للرجوع إليها . وينبغي تعيين تعداد الطفيلي والتحقق من نوعه ، نظرا لأن الأتاريف trophozoites الخاصة بالمتصورة الوبالية P. malariae قادرة على البقاء على قيد الحياة لمدة ٧ أيام من بداية اجراء الاختبار . ويعتبر فلم الدم الثميك سالبا في حالة عدم ظهور طفيليات لا جنسية بفحص مائة مجال مجهري . وينبغي تعيين معدل إفراغ الكلوروكين في البول كلما أمكن ذلك باستخدام طريقة مناسبة .

وينبغي جمع البول قبل إعطاء الدواء في اليوم صفر أو اليوم الذي يسبقه ، وكذلك مرة واحدة على الأقل في خلال الأيام ١ ــ ٣ بعد بدء العلاج (ويفضل جمع البول في اليوم الأول أو الثاني) .

ويتوقف عدد الأشخاص الذين يجرى عليهم الاختبار والمصابين بطفيلمية parasitaemia لا جنسية مصحوبة أو غير مصحوبة بأعراض على ظروف الاختبار . وبطبيعة الحال يمكن إجراء الاختبار بشكل فردي . ولكن إذا كان الهدف من البحث هو الحصول على معلومات عن الحساسية الأساسية للطفيليات المحلية فإن الأمر يستلزم اتباع طرق صحيحة للمعاينة sampling ، حتى تتوافر الثقة في تفسير النتائج . وكدليل للعمل يجب إجراء الاختبار على ٣٠ شخصا على الأقل في مكان معين كلما أمكن ذلك . ويجب اختبار أعداد أكبر من الأشخاص في حالة البحث التفصيلي عن وجود ذرار مقاومة أو عدم وجودها . وينصح بضرورة توافر نتائج فحوص الدم في خلال ١٢ ساعة على الأكثر أو في مدة أقل إذا شمل الاختبار حالات برداء (ملاريا) سريرية أما الاختبارات التي تجرى على حَمَلة المرض بدون أعراض ، وذوي المناعة الجزئية ، والذين يبلغ تعداد الطفيلي لديهم أقل من ١٠٠٠ أتروفة trophozoite فى السنتيمتر المكعب من الدم فلا تقدم أساسا متينا للتقييم الشامل لمفعول الدواء في غير المنيعين .

(٢) تفسير نتائج الاختبار الميداني المعيارى لمنظمة الصحة العالمية (اختبار الأيام السبعة)

يفسر الاختبار كما هو مبين في الشكل ٢٧ (انظر صفحة ١٤١) .

(أ) إذا اختفت الطفيليات اللاجنسية بحلول اليوم السادس ولم توجد فى اليوم السابع ، يحتمل أن يكون المرض إما حساسا S أو مقاوما بدرجة RI .

(ب) إذا اختفت الطفيليات اللاجنسية لمدة يومين متتالين على الأقل ثم عادت إلى الظهور في اليوم السابع فإنها تعتبر مقاومة بدرجة RI .

(جـ) إذا لم تختف الطفيليات اللاجنسية تماما من الدم بل انخفضت إلى نسبة ٢٥ ٪ أو أقل من درجتها الأصلية قبل بدء الاختبار وذلك في خلال الساعات الثمانى والأربعين الأولى من العلاج ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RII .

(د) إذا انخفضت الطفيليات اللاجنسية من الدم بنسبة أقل من ٧٥ ٪ خلال الثماني والأربعين ساعة الأولى أو إذا استمرت في الازدياد ، تعتبر الطفيليات مقاومة للجرعة المعيارية للدواء بدرجة RIII. **ملحوظة** : يحتمل وجود مقاومة بدرجة RIII عندما يزيد تعداد الطفيليات في الدم في اليوم الثاني زيادة ملحوظة بالنسبة لتعداد اليوم صفر. وفي هذه الحالة يوقف الاختبار ويعطى المريض علاجا فعالا إذا استلزمت حالته المرضية ذلك .

(٣) تفسير نتائج الاختبار الممتد

يميّز هذا الاختبار بين الحساسية S ونوع المقاومة الذي يتبين فقط بالمعاودة التي تتلو الاستجابة الطبيعية في البداية . ويفسر هذا الاختبار كما يلي :

(أ) إذا اختفت الطفيليات اللاجنسية بحلول اليوم السادس ولم تعد للظهور بحلول اليوم الثامن والعشرين تعتبر الطفيليات حساسة S .

(ب) إذا اختفت الطفيليات اللاجنسية كما في (أ) ولكنها عادت للظهور في خلال ثمانية وعشرين يوما مع استبعاد حدوث عدوى جديدة ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RI.

(جـ) إذا لم تختف الطفيليات اللاجنسية من الدم مع انخفاضها الى نسبة ٢٥٪ أو أقل من درجتها الأصلية قبل بدء الاختبار وذلك في خلال الساعات الثمانى والأربعين الأولى من العلاج تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RII.

(د) إذا انخفضت الطفيليات اللاجنسية بنسبة أقل من ٧٥٪ خلال الساعات الثماني والأربعين الأولى أو إذا استمرت في الازدياد ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RIII (انظر الملحوظة الواردة في «د» أعلاه).

الاختبار البديل مع العلاج ذي الجرعة الواحدة

يمكن استخدام الاختبار البديل الذي يتمثل في إعطاء جرعة واحدة تتكون من ١٠ مغ من قاعدة الكلوروكين لكل كغ من وزن الجسم بدلاً من نظام العلاج ذي الأيام الثلاثة . وتقتصر فترة الملاحظة على ٧ أيام ويفسّر الاختبار كما في حالة « الاختبار الميدانى المعياري لمنظمة الصحة العالمية » . ولكن إذا لم تستجب طفيليات الدم للعلاج في خلال ٧ أيام ، أو إذا حدثت معاودة أثناء هذه الفترة ينبغي تطبيق نظام علاج الأيام الثلاثة . **وهنا أيضا ينبغي التأكد على أن للحالة السريرية للشخص أسبقية في كل الأحوال على إجراء الاختبار .**

نموذج لاستمارة الإبلاغ عن النتائج الفردية للاختبارات الميدانية

نتائج الاختبارات الميدانية لحساسية الدراري لجرعة معيارية من الكلوروكين في برداء المتصورة المنجلية « P. falciparum

اسم الباحث : .... التاريخ : ....

اسم المريض : .... رقم الحالة : ....

السن : .... النوع : .... الوزن (كغ) : .... المكان : ......

تاريخ بدء تناول الدواء (يوم الصفر) : ....

بيانات عن أقراص الكلوروكين : ....

الاسم التجاري والمصدر : .... كمية القاعدة في القرص : ....

اليوم	الطفيليات			جرعة الدواء (مغ من القاعدة)	اختبار البول	ملاحظات***
	النوع	الأتاريف trophozoites				
		التعداد**	لكل م٣			
١ ــ	....	....	....	....	....	....
صفر	....	....	....	....	....	....
١	....	....	....	....	....	....
٢	....	....	....	....	....	....
٣	....	....	....	....	....	....
٤	....	....	....	....	....	....
٥	....	....	....	....	....	....
٦	....	....	....	....	....	....
٧	....	....	....	....	....	....
٨	....	....	....	....	....	....
٩	....	....	....	....	....	....
١٠	....	....	....	....	....	....
١١	....	....	....	....	....	....
١٢	....	....	....	....	....	....
١٣	....	....	....	....	....	....
١٤	....	....	....	....	....	....

اسم المريض : .... رقم الحالة : ....

اليوم	الطفيليات			جرعة الدواء (مغ من القاعدة)	اختبار البول	ملاحظات***
	النوع	الأتاريف trophozoites				
		التعداد**	لكل مم٣			
١٥	....	....	....	....	....	....
١٦	....	....	....	....	....	....
١٧	....	....	....	....	....	....
١٨	....	....	....	....	....	....
١٩	....	....	....	....	....	....
٢٠	....	....	....	....	....	....
٢١	....	....	....	....	....	....
٢٢	....	....	....	....	....	....
٢٣	....	....	....	....	....	....
٢٤	....	....	....	....	....	....
٢٥	....	....	....	....	....	....
٢٦	....	....	....	....	....	....
٢٧	....	....	....	....	....	....
٢٨	....	....	....	....	....	....

* إذا أمكن استمرار الاختبار لمدة ٢٨ يوما ، تجرى فحوص الدم بعد الأسبوع الأول على الأقل مرتين أسبوعيا وتسجل النتائج بالمثل .

** لا بد من ذكر طريقة عدّ الطفيليات (على سبيل المثال لكل ١٠٠ مجال مجهري أو لكل ١٠٠ كرية بيضاء أو لكل ١٠٠٠٠ كرية حمراء) .

*** مع تسجيل درجة الحرارة من الفم في حالة ملاحظتها .

ملحوظة : ينبغي أن يصحب التقرير بيان يلخص الحالة الوبائية للمنطقة التي أجري فيها الاختبار .

الملحق ٦

اختبارات حساسية المتصورة المنجلية للكلوروكين والمفلوكين في الزجاج

أظهرت المشاكل المتعلقة بإجراء اختبارات ميدانية على الانسان مدى الحاجة لاجراء تجارب فى الزجاج in vitro لدراسة استجابة المتصورة المنجلية P. falciparum لمبيدات المتقسمات schizontocides المختلفة . وينبغي أن تقلل أي تجربة فى الزجاج إلى أدنى حد ممكن من التباين في الاستجابة الظاهرية للأدوية الناتجة عن المناعة ، وأن تمكن من تفادي الصعوبات العملية في متابعة الأفراد الذين يجري عليهم الاختبار . وقد استخدم هذا الاختبار ميدانيا . وفيما يلي طريقة إجرائه (ريكمان وزملاؤه، ١٩٦٨) :

(١) تجمع عينة دم وريدي في أنبوبة مفرغة عادية مبطنة بالسيليكون ، ثم تنقل العينة مباشرة إلى قارورة flask ايرلماير معقمة تحتوي على كريات زجاجية ، ويزال فبرين الدم بتدوير القارورة لمدة ٥ دقائق .

(٢) باستخدام ممص pipette معقم سعة ١ مل تؤخذ كميات من الدم مقدار كل منها ١ مل وتوضع في بالات vials زجاجية مستوية القاع وذات سداد قلاووظي ، وتحتوي على غلوكوز (٥ مغ) مع عدم وجود الدواء (بالة راقبة) أو مع وجود كميات مختلفة منه .

(٣) تخلط محتويات البالات جيدا بتحريك الدم بحركة دائرية خفيفة ثم توضع البالات في حمام مائي عند درجة ٣٨°ـــ ٤٠° س لمدة ٢٤ ساعة .

(٤) بعد انقضاء مدة الحضانة ترج البالات vials لإعادة توزيع الكريات فى المصورة (البلازما) ثم تحضر افلام ثميكة من الدم وتصبغ لمدة ٢٠ دقيقة بملون غيمسا .

وبناء على طريقة برطمان الشمعة للإستزراع المستمر فى الزجاج in vitro لطفيلي المتصورة المنجلية (تراجر وجينسن ، ١٩٧٦) ، وصف ركان وزملاؤه (١٩٧٨) طريقة صغْرية microtechnique لتقييم حساسية هذا الطفيلي للدواء . وتتيح هذه الطريقة عدة ميزات بارزة بالمقارنة بالطريقة الكبرية macrotechnique .

تعليمات لاستخدام الحافظة الاختبارية لمنظمة الصحة العالمية لتقييم استجابة المتصورة المنجلية للكوروكين[١] والمفلوكين
(الطريقة الكبرية)

١ – طريقة إجراء الاختبار (الكلوروكين)

يستبعد من الاختبار الأشخاص الذين تعاطوا مركبات ٤ – أمينوكينولين خلال الأيام الأربعة عشر السابقة للاختبار ، وكذلك الذين تعاطوا البتريميتامين أو السلفوناميدات أو كلاهما خلال الأيام الثمانية والعشرين المنصرمة . وينصح أيضا بإخضاع المرضى الذين وقع عليهم الاختيار لاختبار الكلوروكين والأمودياكين فى البول والسلفوناميدات إذا أشير بذلك . ثم يستبعد المرضى ذوو النتيجة الإيجابية.

تؤخذ أفلام دم رقيقة وأخرى ثميكة من الاشخاص المشتبه في اصابتهم ببرداء المتصورة المنجلية ، وتلون هذه الأفلام بملون غيمسا وتفحص للكشف عن طفيليات البرداء . وينبغي عدم أخذ عينات دم من المرضى الذين يقل تعداد الطفيليات لديهم عن ٤٠٠ طفيلي / مكرولتر أو يزيد عن ١٠٠٠٠٠ طفيلي / مكرولتر ، أو من المرضى المصابين بأمراض مختلطة . وإذا لوحظ تكوّن المتصورة المنجلية على شكل حلقات « لحمية » واضحة يجمع الدم للاستنبات .

(١) اجمع عينة من الدم الوريدي لا تقل عن ٨ مل في أنبوبة مفرغة vacutainer مبطنة بالسيليكون (اغرس الإبرة في ممسكة الأنبوبة واثقب جدار الوريد وأوصل الأنبوبة بالدفع إلى أعلى) ، أو في محقنة معقمة وحيدة الاستعمال .

(٢) انقل الدم من الأنبوبة أو المحقنة مباشرة إلى قارورة flask ايرلماير المعقمة سعة ٢٥ مل ذات سدادة وتحتوي على كريات زجاجية ، وحرك القارورة دائريا لمدة ٥ دقائق للتخلص من الفبرين . وينبغي تجهيز الدم مباشرة إن أمكن ، أو حفظه لمدة لا تزيد عن ٣ ساعات في درجة حرارة الغرفة قبل بدء الحضانة[٢] .

---

(١) طورت تعليمات استخدام حافظة الاختبار على أساس دراسة ريكمان ولوبيز أنتونانو (١٩٧١) . نشرة منظمة الصحة العالمية : ٤٥ ، ١٥٧ – ١٦٧ ودراسة فاليرا وشوت (وثيقة غير منشورة (WHO/MAL/75.852)

(٢) في حالة الاحتفاظ بدم ملوث بالطفيليات أو نقله خلال ٣ – ٤٨ ساعة يجب حفظه على ثلج نديّ . وتغلف البالة vial بالشاش لتجنب التلامس المباشر بين الثلج والزجاج مما قد يؤدى إلى انحلال عينة الدم .

(٣) باستخدام ممصّ معقم سعة ١ مل ، ضع كميات من الدم مقدار كل منها ١ مل في بالات vials اختبار مستوية القاع وذات سدادات مقلوطة بالترتيب على النحو التالي :

في المناطق التي لم يستدل سابقا على وجود مقاومة فيها	**في المناطق المشتبه في وجود مقاومة فيها**
٢ بالة راقبة (ابيض)	٢ بالة راقبة (أبيض)
كلوروكين ٠٥ر٠ نانومول (أخضر)	كلوروكين ٠٥ر٠ نانومول (أخضر)
كلوروكين ٠٠ر١ نانومول (رمادي)	كلوروكين ٠٠ر١ نانومول (رمادي)
كلوروكين ٥٠ر١ نانومول (أزرق)	كلوروكين ٧٥ر٠ نانومول (برتقالي)
كلوروكين ٠٠ر٢ نانومول (أسود)	كلوروكين ٢٥ر٠ نانومول (أصفر)
كلوروكين ٠٠ر٣ نانومول (أحمر)	كلوروكين ٥٠ر١ نانومول (أزرق)
كلوروكين ٢٥ر٠ نانومول (أصفر)	كلوروكين ٠٠ر٢ نانومول (أسود)
كلوروكين ٧٥ر٠ نانومول (برتقالي)	كلوروكين ٢٥ر١ نانومول (بنى)
كلوروكين ٢٥ر١ نانومول (بني)	كلوروكين ٠٠ر٣ نانومول (أحمر)

وقد اختير هذا الترتيب لضمان الحصول على نتائج مفيدة ومعبرة في حالة ما إذا حالت الكميات غير الكافية من الدم دون استكمال السلسلة إلى النهاية ، كما في الأطفال على سبيل المثال .

وهناك بالات vials تحتوي على ٤ **نانومول** و ٥ نانومول من الكلوروكين للاختبارات الخاصة .

وتحتوي البالات على الجرعات المطلوبة ، فتحتوي البالات الراقبة على ٥ مغ غلوكوز ، وتحتوي بالات الكلوروكين على كلوروكين + غلوكوز . ويلحظ الراسب بصعوبة لأن الكميات المشمولة صغيرة جدا .

وفي حالة استخدام أكثر من سلسلة ينصح بلصق بطاقات مستديرة على السدادات المقلوطة ويكتب عليها رقم المريض .

(٤) تغلق البالات vials ويرجّ الدم رجّا دائريا هادئا لخلط المحتويات جيدا ثم توضع البالات في حامل خاص بترتيب تصاعدي (الأبيض فالأصفر فالأخضر فالبرتقالي فالرمادي فالبني فالأسود فالأحمر) .

(٥) ضع الحامل والبالات في حمام مائي أو في حاضنة ذات هواء جاف في درجة ٣٨,٥° س لمدة ٢٤ ساعة .

(٦) بعد انقضاء مدة الحضانة رجّ البالات vials لإعادة تعليق الكريات في البلازما .

(٧) جهّز طبقات ثميكة (٢ لكل تركيز) ولون لمدة ٢٠ دقيقة بملون غيمسا الملحي (ويحضّر بتخفيف ٣ مل من محلول غيمسا المختزن بـ ٦٠ مل من محلول ص كل NaCl (٩ غ / ل) و ٣٧ مل من محلول فسفات دارىء buffer ذي رقم هدروجيني PH ٦,٧) .

وحيث إن للدم الطازج قابلية ملحوظة للانفصال عن الشريحة فإنه ينصح بحفظ مجموعة من الشرائح لمدة ٢ ــ ٣ أيام قبل التلوين ، واستخدام هذه الشرائح لأخذ القراءة النهائية .

(٨) اقرأ النتائج كما يلي :

العينــــات الراقبــــة			عينات تحتوي على الكلوروكين	
عدد المتقسمات (أي طفيليات أكثر من نواتين) لكل ٣٠٠ كرية بيضاء بعد فترة الحضانة*			عدد المتقسمات لكل ٣٠٠ كرية بيضاء بعد فترة الحضانة (ز)*	النسبة المئوية للمتقسمات بالنسبة للعينات الراقبة (العينات الراقبة= ١٠٠ ٪)(أ)
عينة راقبة ١	عينة راقبة ٢	المتوسط		
س	ص	$م = \frac{س + ص}{٢}$	ز	$أ = \frac{ز}{م} \times ١٠٠$
مثال ٣٠٠	٣٤٠	٣٢٠	٦٤	$\frac{٦٤}{٣٢٠} \times ١٠٠ = ٢٠$ (٪)

* في حالة الطفيلمية parasitaemia المنخفضة أو في حالة التركيزات العالية للكلوروكين قد يكون من الضروري حساب العدد بالنسبة لألف كرية بيضاء .

(٩) سجّل النتائج في استمارة الاختبار النموذجية (الشكل ٥ الصفحة ٣٠٢) في الخانات الخاصة بالكلوروكين . ويمكن استخدام الرسم البياني لتسهيل تحليل النتائج .

(١٠) إذا فرض أن النمو في العينات الراقبة كاف للحصول على قراءات في الاختبار ككل ، وأن الطفيليات الموجودة هي من نوع المتصورة المنجلية فقط ، يمكن استخلاص الآتي :

(أ) التثبط التام لنضج المتقسمات في وجود نانومول واحدمن الكلوروكين (١ × ١٠− ٦ مول / ل) أو أقل يدل على حساسية للعلاج المعياري بالكلوروكين .

(ب) يدل نضج المتقسمات في وجود ١٫٥ نانومول من الكلوروكين أو أكثر (١٫٥ × ١٠− ٦ مول / ل) على مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين .

(جـ) ربما يدل نضج المتقسمات في وجود ١٫٠٠ نانومول من الكلوروكين وتثبيطها في وجود ١٫٥ نانومول منه على أن استجابة الطفيلي للكلوروكين مازالت جيدة .

وفي مثل هذه الأحوال ربما يعطي استخدام ١٫٢٥ نانومول من الكلوروكين معلومات أخرى بالإضافة إلى استجابة المريض للكلوروكين (طريقة إجراء الاختبار فى الجسم الحى in vivo : انظر سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٣٧٥ ، ١٩٦٧ الصفحات ٥٥ ــ ٥٩) .

ملحوظة : ليس المقصود أن يحل الاختبار في الزجاج in vitro محل تقييم الاستجابة للعلاج بالكلوروكين في الجسم الحي in vivo . ولكن إلى جانب الاختبار في الجسم الحي ، يوفر الاختبار في الزجاج دلالات قيّمة عن حساسية الطفيلي ويسمح برصدها .

٢ – اختبار استجابة المتصورة المنجلية للمفلوكين

لتقييم حساسية المتصورة المنجلية للمفلوكين في الزجاج in vitro تم تجهيز حافظة أدوات خاصة باختبار المفلوكين للاستخدام إلى جانب الحافظة المستخدمة في تقييم الاستجابة للكلوروكين .

طريقة إجراء الاختبـــار

هي نفس طريقة إجراء اختبارات الكلوروكين . ويكون تسلسل كميات الدواء في البالات vials كما يلي :

٢ بالة راقبة			(احمر / أبيض)
مفلـوكين	٠٫٠٥	نانومول	(أحمر / أخضر)
مفلـوكين	٠٫١٠	نانومول	(أحمر / رمادي)
مفلـوكين	٠٫٧٥	نانومول	(أحمر / برتقالي)
مفلـوكين	٠٫٢٥	نانومول	(أحمر / أصفر)
مفلـوكين	١٫٥٠	نانومول	(أحمر / أزرق)
مفلـوكين	٢٫٠٠	نانومول	(أحمر / أسود)

ولقراءة وتسجيل النتائج تتبع الطريقة المذكورة في اختبارات الكلوروكين ولكن يبدو أن التركيز الحرج للمقاومة هو ٢ نانومول (٢ × ١٠⁻٦ مول / ل) .

إرشادات لاستخدام حافظة الاختبار لتقييم استجابة المتصورة المنجلية للكلوروكين والمفلوكين في الزجاج (الطريقة الصغرية)[٣]

١ – شكل لوحات الاستنبات الصغرية

١ – ١ الكلوروكين

	(١)	(٢)	(٣)	(٤)	(٥)	(٦)	(٧)	(٨)	(٩)	(١٠)	(١١)	(١٢)	
أ	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	بيكومول
ب	١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	بيكومول
ت	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	بيكومول
ث	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	بيكومول
ج	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	بيكومول
ح	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	بيكومول
خ	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	بيكومول
د	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	بيكومول

والتجويف أ هو التجويف الراقب بينما تمثل التجاويف ب ــ د تركيزاً من الكلوروكين محسوبا على أساس المتوالية الهندسية ٢^{صفر} ، ٢^{١} ، ٢^{٢} ، ٢^{٣} ، ٢^{٤} ، ٢^{٥} بيكومول بتركيز وسيط ٢^{٢ر٩} (التجويف ج) .

(٣) وضعت هذه الإرشادات بناء على الدراسات التي أجرها ريكمان وزملاؤه (١٩٧٨) وويرنسدورفر (١٩٨٠) .

١ – ٢ المفلوكين

	(١)	(٢)	(٣)	(٤)	(٥)	(٦)	(٧)	(٨)	(٩)	(١٠)	(١١)	(١٢)	
أ	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	بيكومول
ب	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	بيكومول
ت	١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	بيكومول
ث	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	بيكومول
ج	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	بيكومول
ح	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	٥ر٧	بيكومول
خ	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	بيكومول
د	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	بيكومول

التجويف أ هو التجويف الراقب والتجاويف ب ـــ د تمثل تركيزا محسوبا على اساس المتوالية الهندسية $٢^{-١}$ ، $٢^{صفر}$ ، $٢^{١}$ ، $٢^{٢}$ ، $٢^{٣}$ ، $٢^{٤}$ بيكومول وبتركيز وسيط $٢^{٢ر٥}$ (التجويف ج) .

كما تتوافر لوحات محضرة بجرعات الكينين والاموديا كين .

وحيث ان اللوحات محكمة الغطاء مسبّقا فمن الضروري إزالة الغطاء من الأعمدة المزمع استعمالها قبل وضع خليط الدم مع المستنبت في التجاويف أ إلى د . ويمكن عمل ذلك باستخدام مشرط لقطع الغطاء اللدين بعد آخر عمود تقرّر استخدامه ، ثم ينزع الغطاء عن الأعمدة المطلوبة . فمثلا إذا كان المطلوب هو استخدام العمودين ١ ، ٢ يجب أن يكون مكان القطع بين العمودين ٢ ، ٣ ثم ينزع الغطاء من فوق العمودين ١ ، ٢ .

٢ – طريقة إجراء التجربة

يستبعد من هذا الاختبار الأشخاص الذين تعاطوا مركبات ٤ ـــ أمينوكينولين خلال الأيام الأربعة عشر السابقة ، أو تعاطوا البيريميتامين أو السلفوناميدات أو كلاهما خلال الأيام الثمانية والعشرين السابقة . ويخضع الأشخاص الذين وقع عليهم الاختيار لاختبار الكلوروكين والأموديا كين في البول ، وأيضا السلفوناميدات إذا أشير بذلك ، ويستبعد الأشخاص ذوو النتيجة الإيجابية .

وتحضر أفلام رقيقة وثميكة من دم الأشخاص المشتبه في إصابتهم بالبرداء ، وتلون هذه الأفلام بملون غيسما أو رومانوفسكي ، وتفحص للكشف عن طفيليات البرداء . ولا يجري الاختبار في الزجاج in vitro على مرضى ذوي أمراض مختلطة أو يبلغ تعداد الطفيلي لديهم أقل من ٥٠٠ متصورة منجلية (الأشكال اللاجنسية) لكل مكرولتر . ويؤخذ في الحسبان طور نمو الأشكال اللاجنسية .

وبعد اختيار المريض يجرى ما يلي :

(أ) انزع غطاء البالة vial الحاملة المعقمة (وسعتها ٥ مل تقريبا) .

(ب) احقن ٠٫٩ مل من مستنبت النمو[٤] بواسطة محقنة التوبركولين المعقمة في البالة vial الحاملة المعقمة الفارغة .

(جـ) اسحب ١٠٠ مكرولتر دم من طرف الإصبع أو شحمة الأذن (أو إصبع القدم بالنسبة للأطفال) في أنبوبة شعرية معقمة ومعالجة ضد التخثر ، واحقن في البالة vial المحتوية على مستنبت النمو . اغلق البالة بسدادة معقمة ورجها رجّا خفيفا لتعليق كريات الدم . ويفضل استعمال الخطوات التالية مباشرة ، أو إذا لزم الأمر يمكن حفظ خليط الدم والمستنبت لمدة تصل إلى ٣ ساعات قبل إضافته إلى اللوحات ولكن لابد من حفظ الخليط في درجة حرارة أقرب ما تكون إلى ٣٧° س . وينبغي تجنب درجات الحرارة الأعلى من ٣٧° س وكذلك التبريد .

(د) انزع الشرائط اللاصقة من الأعمدة المناسبة من الشرائح الخاصة بالكلوروكين والمفلوكين .

(هـ) ضع في تجاويف الأعمدة المناسبة من شرائح الكلوروكين والمفلوكين ٥٠ مكرولتر من خليط الدم / المستنبت بترتيب تنازلي (بادئا بالتجويف «أ» من أعلى ومنتهيا بالتجويف « د » أسفل الشريحة) باستخدام ممص إبندورف ذي الطرف المعقم . وكلما استخدمت زمرة تركيزات جديدة فلابد من تغيير الطرف لتفادي تلوث التجاويف الراقبة بالدواء . وأثناء وضع كميات خليط الدم / المستنبت حرك الخليط بهدوء للمحافظة على تعلق كريات الدم .

(و) ضع الغطاء على اللوحة الصغيرة واكتب الرقم المرجعي الخاص بالمريض على الغطاء مستخدما قلما للكتابة على الزجاج .

---

(٤) يتكون المستنبت من ١٫٠٤ غرام RPMI 1640 (Gibco) و ٠٫٥٩٤ غرام HEPES (Sigma) و ٢ غ بيكربونات الصوديوم و ٥٠ مغ جنتاميسين أو نيوميسين لكل لتر من الماء المقطر مرتين .

(ز) بعد إضافة خليط الدم / المستنبت رج شريحة الاستنبأت بهدوء عدة ثوان لإذابة رواسب الدواء في التجاويف .

(ح) ضع لوحة الاستنبات في إناء محكم الغطاء (يفضل استخدام مجّفف) به شمعة برافين (ويستخدم فقط شمع البرافين النقي) . وبعد إشعال الشمعة غطِّ الإناء جزئيا مع ترك فتحة صغيرة فقط . ثم غطِّ الإناء نهائيا قبيل انطفاء الشمعة . وفي حالة استخدام مجففات ذات محابس يمكن إحكام الغطاء والمحابس مفتوحة ، ثم تغلق عند قرب انطفاء الشمعة . ثم ضع الإناء المحكم الغطاء فى حاضنة عند درجة حرارة ٣٧° ــ ٣٨° س واتركه ٢٤ ساعة إذا كانت معظم الحلقات في الشريحة قبل الحضانة كبيرة أو متوسطة الحجم ، أو ٢٦ ساعة إذا كانت أغلب الحلقات صغيرة الحجم .

كذلك أعطت الحمامات المائية المغلقة أيضا نتائج جيدة . وتستخدم فقط أنواع الحمامات المائية ذات الغطاء المائل وذلك لتجنب تنقيط الماء على لوحات الاستنبات . ضع اللوحات على حامل فوق مستوى الماء ، وضع الشمعة على حامل آخر واشعلها . ضع الغطاء في مكانه وأغلق الحمام . يتم التحضين عند درجة حرارة ٣٧° ــ ٣٨° س لمدة ٢٤ ساعة .

(ط) بعد فترة الحضانة جهّز فلمين ثميكين من الدم من محتويات كل تجويف بعد إزالة الطبقة الطافية بقدر الإمكان ، وذلك باستخدام أنبوبة شعرية عادية متصلة بالشفاط الموجود في حافظة أدوات الاختبار . يمكن استخدام نفس الأنبوبة الشعرية في تحضير الفلمين السميكين ، ولكن يجب استخدام أنبوبة جديدة لكل تجويف .

تبين الأشكال ١ ــ ٤ الخطوات كل على حدة .

الشكل ١ : تحضير مزيج الدم / المستنبت ويشمل الخطوات أ ــ جـ .
الشكل ٢ : وضع الكميات في الأطباق الصغيرة ويشمل الخطوات د ــ ز .
الشكل ٣ : الحاضنة وتمثل الخطوة ح .
الشكل ٤ : تحضير افلام الدم ويمثل الخطوة ط .

(ي) تلون الأفلام الثميكة من الدم بملون غيمسا لمدة ٣٠ دقيقة (تركيز المحلول ٢ ٪ في محلول فسفات دارىء ذي رقم هدروجيني PH ٧٫١) .

وحيث إن دم الاستنبات يميل إلى الانفصال من الشريحة فإنه ينصح بحفظ الشرائح لمدة يومين أو ثلاثة قبل التلوين واستخدامها للقراءة النهائية .

وإذا أريد الإسراع في هذه العملية تجفف الشرائح لمدة ساعتين في الهواء الطلق أو في حاضنة عند درجة حرارة ٣٧° س ، وتلون بملون رومانوفسكي المعدّل والموجود في حافظة أدوات الاختبار تبعا للطريقة الآتية :

(١) احسب الكمية المطلوبة من محلول التلوين على أساس ٢ مل لكل شريحة .

(٢) حضّر محلول التلوين بقياس الحجم المطلوب من الماء المدروء buffered (ويحضر بإذابة محتويات بالة من الدارئة buffer في لتر من الماء المقطر) ، وبإضافة ٤ نقط من محلول رومانوفسكي (أ) و ٣ نقط من محلول رومانوفسكي (ب) المركّزين لكل ١٠ مل من الماء المدروء . يُحرك المحلول الملون لتأكيد المزج التام .

(٣) ضع شرائح الدم على اللوح المنحني بحيث تكون عينات الدم إلى أسفل وصب محلول الملون بحرص على جانب الشريحة لملء الفراغ بين الشرائح واللوحات تماما دون ترك فقاعات (يستخدم محلول تلوين حديث التحضير فقط) .

(٤) بعد ١٠ دقائق ارفع الشرائح وضعها بدون غسيل على حامل للتجفيف .

(ك) احسب عدد المتقسمات schizonts بالنسبة لكل ٢٠٠ طفيلي لا جنسي ثم تحسب الناتج كما يلي :

العينـــات الراقبـــة			عينات محوية على الكلوروكين أو المفلوكين	
عدد المتقسمات (أي الطفيليات التي تحتوي على أكثر من نواتين) لكل ٢٠٠ طفيلي بعد الحضانة			عدد المتقسمات لكل ٢٠٠ طفيلي بعد الحضانة (ز)	النسبة المئوية للمتقسمات (٪) بالنسبة للعينات الراقبة (العينات الراقبة= ١٠٠ ٪)(أ)
عينة راقبة ١ من لوحة الكلوروكين ك ١	عينة راقبة ٢ من لوحة المفلوكين ك ٢	المتوسط(م) م = (ك١+ك٢) / ٢	ز	أ = ز / م × ١٠٠
مثلا ٩٦	١٠٠	٩٨	٤٩	٤٩ / ٩٨ × ١٠٠ = ٥٠ (٪)

وإذا كان تعداد طفيليات الدم منخفضا يمكن العد بالنسبة لمئة طفيلي فقط .

(ل) تسجل النتائج الخاصة بالكلوروكين في الاستمارة المبينة في الشكل ٥ والنتائج الخاصة بالمفلوكين في استمارة مشابهة (غير مبينة هنا) . ويمكن توضيح النتائج بالرسم البياني المبين في الشكل ٦ .

(م) إذا كانت درجة النمو في العينات الراقبة مناسبة ، وكانت الطفيليات من نوع المتصورة المنجلية فقط يمكن التوصل إلى الاستنتاجات الآتية في حالة عينات دم تحتوي على أقل من ٩٠٠٠٠ طفيلي في كل مكرولتر :

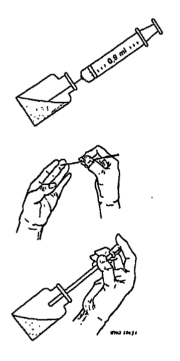
(١) يدل التثبيط التام للنمو بكميات من الكلوروكين أو المفلوكين تساوي ٤ بيكومول في التجويف الواحد على الحساسية للعلاج المعياري بالكوروكين أو المفلوكين .

(٢) يدل حدوث النمو في وجود كميات تساوي ٥ر٧ بيكومول أو أكثر في التجويف الواحد على مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين أو المفلوكين .

(٣) إذا حدث نمو في وجود كميات تساوي ٤ بيكومول في التجويف الواحد مع التثبيط في وجود كميات تساوي ٥ر٧ بيكومول فإن ذلك يمثل استجابة مقبولة للدواء موضع الاختبار .

ملحوظة : ليس المقصود أن يحل الاختبار الصغري في الزجاج in vitro محل تقييم الاستجابة للعلاج بالكلوروكين في الجسم الحي in vivo . غير أنه يمثل وسيلة مفيدة لرصد حساسية الطفيلي للأدوية وطريقة ملائمة للكشف عن ظهور المقاومة للأدوية .

الشكل (١) تحضير مزيج الدم والمستنبت



(أ) اسحب ٩ر٠ مل من المستنبت في محقنــة توبركــولين معقمــة وحيدة الاستعمال سعتها ١ مل.

(ب) احقن المســتنبت فـي البالة vial الحاملة المعقمة .

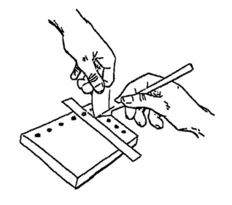
(جـ) نظّف إصبع المريض الذى وقع عليه الاختيار قبل وخزها بقوة .

(د) اسحب ١٠٠ مكرولتر من الدم في ممص صغـري micropipette معقم ومعالج ضد تخثّر الدم .

(هـ) أفرغ الدم من الممص الصغري في البالة vial .

(و) أغلق البالة vial بسدادة معقمة وحركها دائريا للحصول على معلق متجانس من الدم .

الشكل (٢) تحضير لوحات الفحص

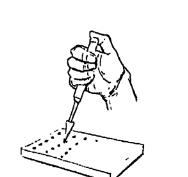


(أ) أخرج لوحة الاستنبات المحتوي على الجرعات من الكيس اللدين باستخدام مشرط جراحي .

(ب) انزع الغطاء اللدين عن الأعمدة تبعا لعدد الاختبارات المزمع إجراؤها .

(جـ) انزع غطاء لوحة الاستنبات من الكيس اللدين وغطّ اللوحة .

(د) رجّ مزيج الدم والمستنبت رجًا خفيفا لتعليق كريات الدم في البالة .

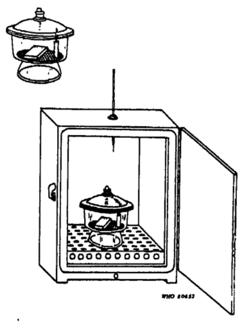


(هـ) ارفع الغطاء وضع ٥٠ مكرولتر من معلق الدم والمستنبت (باستخدام ممص ابيندورف) في كل من التجاويف في العمود المناسب مبتدئا بالتجويف «أ» ومنتهيا بالتجويف «د» .

(و) ضع الغطاء مرة ثانية ورج اللوحة رجًا خفيفا لمزج الأدوية .

(ز) اكتب رقم المريض على الغطاء فوق الأعمدة المناسبة .

الشكل (٣) الحاضنة



(أ) ضع اللوحة في مرطبان الشمعة .

(ب) أشعل الشمعة .

(جـ) ضع الغطاء تاركا فتحة صغيرة .

(د) ضع الغطاء بإحكام عند انطفاء الشمعة .

(هـ) ضع المرطبان في الحاضنة عند درجة حرارة ٣٧° ـ ٣٨° س لمدة ٢٤ ـ ٢٦ ساعة .

الشكل (٤) تحضير أفلام الدم

(أ) أخرج المرطبان من الحاضنة .
(ب) أخرج اللوحة من مرطبان الشمعة .
(جـ) اسحب المستنبت باستخدام ممص صغري micropipette (٥٠ مكرولتر) ذي شفاطة (غير معالج بالهيبارين) .
(د) اسحب الدم من التجويف باستخدام الممص الصغري .
(هـ)حضّر فلم دم ثميك .

ملحوظة : يجب تغيير الممص الصغري بالنسبة لكل تجويف .

الشكل ٥ ــ نموذج لتسجيل النتائج الفردية لاختبار منظمة الصحة العالمية المعياري في الزجاج لاستجابة المتصورة المنجلية للكوروكوين والمفلوكين.

أ ــ مكان وبلد الاختبار

اسم المؤسسة :

اسم الباحث :

المنطقة / المحافظة :

رقم :

المدينة / البلدة :

القطر :

المنطقة/ المقاطعة :

رقم مسلسل : ☐☐☐☐

رمز القطر : ☐☐☐ ٥

المؤسسة : ☐☐ ٨

ب ــ المكان والبلد المحتمل وقوع الإصابة فيه

القطر

ولاية / المحافظة :

منطقة / المقاطعة :

المكان :

رمز القطر ☐☐☐ رمز المحافظة ☐☐

خط العرض في المربع ١٥ — ١ = شمال ، ٢ = جنوب — ٥ ☐ درجة ☐☐ دقيقة ☐☐

خط الطول ، في المربع ٢٠ — ١ = شرق ، ٢ = غرب — ٢٠ ☐ درجة ☐☐☐ دقيقة ☐☐

جـ ــ تاريخ ووقت أخذ الدم

٢٦ يوم ☐☐ شهر ☐☐ سنة ☐☐ ساعة ☐☐ دقيقة ☐☐

د ــ مدة الحضانة

التاريخ — المدة (بالساعات)

بدأ ٣٦ ساعة ☐☐ دقيقة ☐☐ — انتهى العمر ساعة ☐☐ دقيقة ☐☐

هـ ــ المريض

الجنس : ذكر /أنثى — أقل من سنة = — ٤٤ سنة ☐☐

و ــ سبب الفحص

١- حالة مقاومة أو الشك في المقاومة

٢- حالة مقاومة أو الشك في المقاومة غير المباشرة

٣- مقاومة في المنطقة الأصلية

٤- مقاومة في المنطقة الأصلية (الخاصة)

٥- مقاومة في منطقة مجاورة

٦- مقاومة في منطقة أخرى ذات صلة

٧- رصد روتيني

٨- أسباب أخرى

☐ ٤٦

ز ــ العينة من

١- السكان بوجه عام

٢- مدرسة

٣- قوى عاملة

٤- مريض خارجي

٥- مريض داخلي

٦- عمالة مهاجرة

٧- غير ذلك

☐ ٤٧

ح ــ الأدوية التي أخذت خلال الأسبوعين الأخيرين

هل أخذ أي مضاد للبرداء ؟ ١- نعم ٢- لا ٣- ؟ (مربع ٤٨).

التاريخ الدوائي :

إذا كانت الإجابة بـ «نعم» لذكر الأدوية التي أخذت (مربع ٤٩)

٤ - أمينوكينولينات (مربع ٥٠)

سلفوناميدات (مربع ٥١)

اختبار البول : ١- ايجابي ٣- غير مؤكد ٢- سلبي ٤- لم يجر

☐ ٤٨ ☐ ٤٩ ☐ ٥٠ ☐ ٥١

ط ــ فحص الشرائح قبل الاستنبات

عدد أشكال المتصورة المنجلية اللاجنسية بكل مم ٣ من الدم

أشكال المتصورة المنجلية اللاجنسية: صغيرة — متوسطة — كبيرة

وينقسم العدد إلى

٥٢ العدد الكلي ☐☐☐☐☐ — عدد الكريات البيضاء ☐☐☐☐

ى ــ نتائج الاختبار الكبري

حافظة الكلوروكين رقم التشغيلة ☐☐ ٦١ — حافظة المفلوكين رقم التشغيلة ☐☐ ٦٣

كلوروكين نانومول / بالة — ١ متقسمة / ٣٠٠ كرية بيضاء — ٢ - متقسمة ١٠٠٠ كرية بيضاء ☐ ٦٥ — ٦٦

راتبة ١	راتبة ٢	٠٫٢٥	٠٫٥٠	٠٫٧٥	١٫٠٠	١٫٢٥	١٫٥٠	٢٫٠٠	٣٫٠٠
المتوسط م :		%	%	%	%	%	%	%	%

مفلوكين نانومول / بالة — ١- متقسمة / ٣٠٠ كرية بيضاء — ٢ - متقسمة ١٠٠٠ كرية بيضاء ☐ ٩٦ — ٩٧

راتبة ١	راتبة ٢	٠٫١٥	٠٫٥٠	٠٫٧٥	١٫٠٠	١٫٢٥	١٫٥٠	٢٫٠٠	٣٫٠٠
المتوسط م :		%	%	%	%	%	%	%	%

ك ــ نتائج الاختبار الصغري

طبق الكلوروكين رقم التشغيلة ☐☐ ١٢٧ — طبق المفلوكين رقم التشغيلة : ☐☐ ١٢٩

كلوروكين بيكو مول / تجويف — متقسمة / ٢٠٠ ضعيف — ١٣١

راتبة	١	٢	٤	٥٫٧	٨	١٦	٣٢
	%	%	%	%	%	%	%

مفلوكين بيكومول / تجويف — ١٥٥

راتبة	٠٫٥	١	٢	٤	٥٫٧	٨	١١٫٣
	%	%	%	%	%	%	%

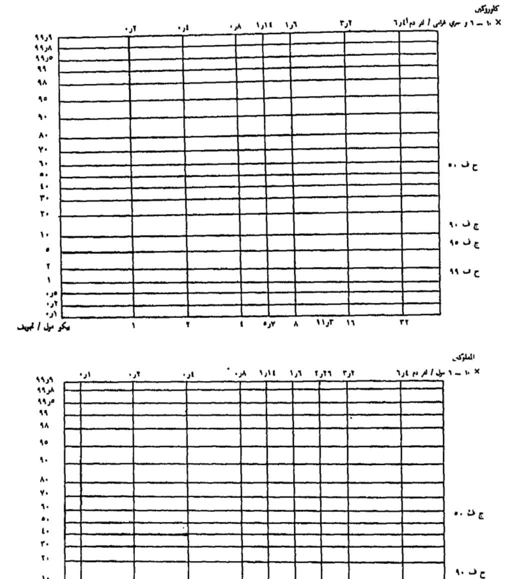
ل ــ هل أخذت الشرائح للفحص ؟ ١- نعم ٢- لا ☐ ٧٩

م ــ هل سافر المريض ؟ وإلى أين سافر ؟ (خلال الشهور الاثنى عشر الأخيرة) ؟ ☐ ٨٠

ن ــ التعليق

الشكل ٦ ـــ رسم بياني للاختبار الصغري في الزجاج لاستجابة المتصورة المنجلية للكلوروكين والمفلوكين

اسم المريض :
تاريخ بداية الاختبار :
رقم نموذج التسجيل :



مرفق بالملحق ٦

١ – الكتلة الجزيئية النسبية (الوزن الجزيئي) للمركبات المستعملة في اختبارات الحساسية في الزجاج (بالنسبة للقاعدة) .

كينين	٣٢٤
كلوروكين	٣٢٠
أموديـاكين	٣٥٦
بروغوانيـل	٢٥٤
بيريميثـامين	٢٤٩
مفلـوكين	٣٧٨

٢ – تحويل تركيز المواد إلى مكروغرام / ل والعكس لبعض المركبات المختارة .

المركب	للتحويل من مول / لتر إلى مكروغرام / ل	للتحويل من مكروغرام / ل إلى مول / لتر
كينين	٣٢٤ × تركيز المادة × $١٠^{٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٣٢٤} \times ١٠^{-٦}$
كلوروكين	٣٢٠ × تركيز المادة × $١٠^{٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٣٢٠} \times ١٠^{-٦}$
أموديـاكين	٣٥٦ × تركيز المادة × $١٠^{٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٣٥٦} \times ١٠^{-٦}$
بروغوانيـل	٢٥٤ × تركيز المادة × $١٠^{٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٢٥٤} \times ١٠^{-٦}$
بيريميثـامين	٢٤٩ × تركيز المادة × $١٠^{٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٢٤٩} \times ١٠^{-٦}$
مفلـوكين	٣٧٨ × تركيز المادة × $١٠^{٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٣٧٨} \times ١٠^{-٦}$

شكر وتقدير

يعرب مؤلفو هذا الكتاب عن عرفانهم لجميع الأصدقاء والزملاء الذين أسدوا لهم العون في استكماله ، ويخصّون بالشكر :

السيـدة ج برنارد كيروخين ، المسؤولة التقنية ببرنامج الأمراض الطفيلية ، منظمة الصحة العالمية ، جنيف .

الدكتـور جميس هاورث ، الرئيس السابق لدائرة المنشورات بمنظمة الصحة العالمية ، جنيف ، والرئيس السابق لقسم البحوث والتحريات التقنية بإدارة البرداء والأمراض الطفيلية الأخرى ، بمنظمة الصحة العالمية ، جنيف .

الدكتـور ت . لبيش ، مدير برنامج العمل الخاص بالبرداء بمنظمة الصحة العالمية ، جنيف .

السيـدة ن . فالابريغ ، المسؤلة التقنية ببرنامج العمل الخاص بالبرداء بمنظمة الصحة العالمية ، جنيف .

وأخيرا وليس آخرا ، يوجه الشكر إلى جميع السكرتيرات والطابعات اللاتي أعددن سلسلة من المسودات لنص هذا الكتاب .

مراجـــع مختـــارة

مراجع مختارة

تقديم

1. COVELL, G. ET AL. (1955) *Chemotherapy of malaria*. Geneva, World Health Organization (Monograph Series, No. 27).

2. WHO Technical Report Series, No. 226, 1961 (*Chemotherapy of malaria*; report of a technical meeting); No. 296, 1965 (*Resistance of malaria parasites to drugs*; report of a WHO Scientific Group); No. 375, 1967 (*Chemotherapy of malaria*; report of a WHO Scientific Group); No. 529, 1973 (*Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials*; report of a WHO Scientific Group).

مقدمة ونبذة تاريخية

3. BOYD, M. F., ed. (1949) *Malariology*. Philadelphia, Saunders, vol. 1–2.

4. COATNEY, G. R. (1963) Pitfalls in a discovery: the chronicle of chloroquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **12**: 121–128.

5. COATNEY, G. R. ET AL. (1971) *The primate malarias*. Bethesda, United States Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health.

6. DUNSCHEDE, H. D. (1971) *Tropenmedizinische Forschung bei Bayer*. Düsseldorf, Michael Triltsch Verlag.

7. GARNHAM, P. C. C. (1966) *Malaria parasites and other haemosporidia*. Oxford, Blackwell.

8. HARRISON, G. (1978) *Mosquitoes, malaria and man*. London, Murray.

9. JANSSENS, P. G. (1974) Le procès du paludisme. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **77** (Supp.), 47–53.

10. JARAMILLO-ARANGO, J. (1950) *The conquest of malaria*. London, Heinemann Medical Books.

11. LEPEŠ, T. (1972) Research related to malaria: a review of achievements and further needs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **21**: 640–647.

12. LEPEŠ, T. (1974) Review of research on malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, **50**: 151–157.

13. MACDONALD, G. (1973) In: Bruce-Chwatt, L. J. & Granville, V. J., ed. *Dynamics of tropical disease*. London, Oxford University Press.

14. PAMPANA, E. J. (1969) *A textbook of malaria eradication*, 2nd ed. London, Oxford University Press.

15. RUSSELL, P. F. (1955) *Man's mastery of malaria*. London, Oxford University Press.

16. SADUN, E. H., ed. (1969) Experimental malaria (a panel workshop). *Military Medicine*, **134**: 729–1306 (No. 10, special issue).

17. SADUN, E. H., ed. (1966) Research in malaria (An international panel workshop). *Military Medicine*, 131 (Supp.): 847–1272.

18. SADUN, E. H., ed. (1972) Basic research in malaria (An international panel workshop of the Walter Reed Army Institute of Research). *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*, **32** (special issue).

19. SCOTT, H. H. (1939) *A history of tropical medicine*. London, Arnold, vol. 1–2.

20. TAYLOR, N. (1945) *Cinchona in Java*. New York, Greenberg Publications.

21. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1963) *Terminology of malaria and of malaria eradication*. Geneva (Monograph Series, No. 13).

22. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1977) *Information on the world malaria situation*. Geneva (reprinted from the *Weekly Epidemiological Record*).

23. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1978) Information on malaria risk for international travellers. *Weekly Epidemiological Record*, 53: No. 25.

الجوانب الأساسية للمعالجة الكيميائية للبرداء

24. AVIADO, D. M., SINGH, G. & BERKLEY, R. (1969) Pharmacology of new antimalarial drugs: sulfonamides and trimethoprim. *Chemotherapia*, 14: 37–53.

25. BEHLI, A. F. ET AL. (1969) [A new class of antimalarial compounds.] *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnye Bolezni* (In Russian), 38: 300–304.

26. CANFIELD, C. J. & ROZMAN, A. S. (1974) Clinical testing of new antimalarial compounds. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 203–212.

27. CLYDE, D. F. ET AL. (1969) Characteristics of four new drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum* from South-East Asia. *Military Medicine*, 134 (Supp.): 787–794.

28. COATNEY, G. R. ET AL. (1953) Survey of antimalarial agents. Chemotherapy of *Plasmodium gallinaceum* infections; toxicity; correlation of structure and action. *United States Public Health Monograph*, No. 9.

29. DAVEY, D. G. (1963) Chemotherapy of malaria. Part 1. Biological basis of testing methods. In: Schnitzer, R. J. & Hawking, F., ed. *Experimental chemotherapy*, New York, Academic Press.

30. ELSLAGER, E. F. (1974) New perspectives on the chemotherapy of malaria, filariasis and leprosy. In: Jucker, E., ed. *Progress in drug research*, vol. 18. Basel, Birkhauser Verlag.

31. FINDLAY, G. M. (1950–51) *Recent advances in chemotherapy*, 3rd ed. London, Churchill, vol. 1–2.

32. GARNHAM, J. C. ET AL. (1976) The bioavailability of quinine. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 70: 264–269.

33. GARROD, L. P., LAMBERT, H. P. & O'GRADY, F. (1973) *Antibiotics and chemotherapy*, 4th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.

34. GENTILINI, M. ET AL. (1977) *Médecine tropicale*. Paris, Flammarion.

35. GOODWIN, L. G. & ROLLO, I. M. (1955) The chemotherapy of malaria, piroplasmosis, trypanosomiasis, and leishmaniasis. In: Hunter, S. H. & Lwoff, A., ed. *Biochemistry and physiology of protozoa*. New York, Academic Press, vol. II.

36. HILL, J. (1963) Chemotherapy of malaria. Part 2. The antimalarial drugs. In: Schnitzer, R. J. & Hawking, F., ed. *Experimental chemotherapy*. New York, Academic Press.

37. HITCHINGS, G. H. (1960) Pyrimethamine; the use of an antimetabolite in the chemotherapy of malaria and other infections. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1: 570–589.

38. LAURENCE, D. R. (1973) *Clinical pharmacology*, 4th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.

39. MAROIS, M., ed. (1976) *Development of chemotherapeutic agents for parasitic diseases*. Amsterdam, North Holland Publishing Company.

40. MICHEL, R. & MACGREGOR, I. A. (1971) Chimioprophylaxie antipaludique et immunité. *Bulletin de la Société médicale d'Afrique noire*, 16: 207–214.

41. PETERS, W. (1970) *Chemotherapy and drug resistance in malaria.* London, Academic Press.

42. PETERS, W. (1974) Recent advances in antimalarial chemotherapy and drug resistance. *Advances in Parasitology*, **12**: 69–114.

43. PETERS, W. (1978) Chemotherapy. In: Killick-Kendrick, R. & Peters, W., ed. *Rodent malaria.* London, Academic Press.

44. ROLLO, I. M. (1965) Drugs used in the chemotherapy of malaria. In: Goodman, E. S. & Gilman, A., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*, 3rd ed. New York, Macmillan, pp. 1087–1118.

45. RUSSELL, P. F. ET AL. (1963) *Practical malariology*, 2nd ed. London, Oxford University Press.

46. SCHMIDT, E. H. ET AL. (1969) Chemotherapy of the drug-resistant malarias. *Annual Review of Microbiology*, **23**: 427–447.

47. SCHMIDT, E. H. ET AL. (1977a) Quantitative aspects of pyrimethamine/sulfonamide synergism. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **26**: 837–849.

48. SCHMIDT, E. H. ET AL. (1977b) Activities of various 4-aminoquinolines against infections with chloroquine resistant strains of *P. falciparum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **11**: 926–943.

49. SCHMIDT, G. H. (1978a) *P. falciparum* and *P. vivax* infections in the owl monkey. I. The courses of untreated infections. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **27**: 671–702.

50. SCHMIDT, G. H. (1978b) *P. falciparum* and *P. vivax* infections in the owl monkey. II. Responses to chloroquine, quinine and pyrimethamine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **27**: 703–717.

51. SCHMIDT, G. H. (1978c) *P. falciparum* and *P. vivax* infections in the owl monkey. III. Methods employed in the search for new blood schizontocidal drugs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **27**: 718–736.

52. SHERMAN, I. W. (1979) Biochemistry of *Plasmodium* (malarial parasites). *Microbiological Reviews*, **43**: 453–495.

53. STECK, E. A. (1972) *The chemotherapy of protozoan diseases.* Washington, United States Government Printing Office.

54. THOMPSON, P. E., & WERBEL, G. M. (1972) *Antimalarial agents: chemistry and pharmacology*, New York, Academic Press.

55. TRAGER, W., & JENSEN, J. B. (1978) Cultivation of malarial parasites. *Nature*, **273** (Suppl.): 621–622.

56. TRIGG, P. I. (1976) Parasite cultivation in relation to research on the chemotherapy of malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, **53**: 399–406.

57. VAN DEN BOSSCHE, H., ed. (1976) *Biochemistry of parasites and host-parasite relationships.* Amsterdam, North Holland Publishing Company.

58. WARHURST, D. C. (1973) Chemotherapeutic agents and malaria research. In: Taylor, A. E. R. & Muller, R., ed. *Symposium of the British Society of Parasitology.* Oxford, Blackwell, vol. 2, pp. 1–28.

59. WILSON, T., & EDESON, J. F. B. (1957) Studies on the chemotherapy of malaria. VI. The role of suppressive drugs in malaria control in Malaya, *Medical Journal of Malaya*, **11**: 190–200.

60. WILSON, T., & EDESON, J. F. B. (1958) Studies on the chemotherapy of malaria. VII. The treatment of acute malaria in Malaya. *Medical Journal of Malaya*, **12**: 472–499.

61. WISELOGLE, F. Y., ed. (1946) *A survey of antimalarial drugs, 1941–1945.* Ann Arbor, Edwards, vol. 1–2.

62. WHO Official Records, No. 176, 1969 (*Re-examination of the global strategy of malaria eradication*), Annex 13.

63. WHO Technical Report Series, No. 375, 1967 (*Chemotherapy of malaria*: report of a WHO Scientific Group).

64. WHO Technical Report Series, No. 382, 1968 (Fourteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).

65. WHO Technical Report Series, No. 467, 1971 (Fifteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).

66. WHO Technical Report Series, No. 498, 1972 (*International drug monitoring: the role of national centres*: report of a WHO meeting).

67. WHO Technical Report Series, No. 536, 1974 (*Bio-availability of drugs: pharmacokinetic aspects*: report of a WHO Scientific Group).

68. WHO Technical Report Series, No. 549, 1974 (Sixteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).

69. WHO Technical Report Series, No. 615, 1977 (*The selection of essential drugs*: report of a WHO Expert Committee).

69a. WHO Technical Report Series, No. 640, 1979 (Seventeenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).

70. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1974) Proceedings of a symposium on malaria research, Rabat, Morocco, April 1974. *Bulletin of the World Health Organization*, **50**: 143–372.

دوائيات المركبات المستخدمة حاليا

الكينين

71. BRODIE, B. B., UDENFRIEND, S. & BAER, J. E. (1947) The estimation of basic organic compounds in biological material. I. General principles. *Journal of Biological Chemistry*, **168**: 299–309.

72. BROOKS, M. H. ET AL. (1969) Quinine, pyrimethamine, and sulphorthodimethoxine: clinical response, plasma levels, and urinary excretion during the initial attack of naturally acquired falciparum malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **10**: 85–91.

73. EARLE, D. P. jr ET AL. (1948) Studies of the chemotherapy of the human malarias. III. Method for the quantitative assay of suppressive antimalarial action in falciparum malaria. *Journal of Clinical Investigation*, **27**: 75–79.

74. HALL, A. P. (1972) Quinine infusion for recrudescences of falciparum malaria in Vietnam: a controlled study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **21**: 851–856.

75. HALL, A. P. ET AL. (1973) Human plasma and urine quinine levels following tablets, capsules, and intravenous infusion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **14**: 580–585.

76. HALL, A. P., ARNOLD, J. D. & MARTIN, D. C. (1974) A comparison between the quinine and chloroquine regimens for falciparum malaria in Vietnam. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, **5**: 128–131.

76a. McCHESNEY, E. W., WYZMAN, H. S. & McAULIFF, J. P. (1956). The determination of 4-aminoquinoline antimalarials: evaluation of the induced fluorescence method with specific application to hydroxy-chloroquine analysis. *Journal of the American Pharmacological Association*, **45**: 640–645.

77. SHANNON, J. A. ET AL. (1948) Studies on the chemotherapy of the human malarias. I. Method for the quantitative assay of suppressive antimalarial action in vivax malaria. *Journal of Clinical Investigation*, **27**: 66–74.

See also No. 103, 108, 109, 141, 160.

البريماكين ومركبات ٨ ـــ أمينوكينولين الأخرى

78. ALVING, A. S. ET AL. (1960) Mitigation of the haemolytic effect of primaquine and enhancement of its action against exoerythrocytic forms of the Chesson strain of *Plasmodium vivax* by intermittent regimens of drug administration. *Bulletin of the World Health Organization*, **22**: 621–631.

79. COATNEY, G. R. ET AL. (1953) Korean vivax malaria. V. Cure of the infection by primaquine administered during long-term latency. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **2**: 985–988.

80. COHEN, R. J. ET AL. (1968) Methemoglobinemia provoked by malarial chemoprophylaxis in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, **279**: 1127–1131.

81. CONTACOS, P. G. ET AL. (1973) Five day primaquine therapy—an evaluation of radical curative activity against vivax malaria infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **22**: 693–695.

82. JONES, R., jr. ET AL. (1953) Korean vivax malaria. III. Curative effect and toxicity of primaquine in doses from 10 to 30 mg daily. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **2**: 977–982.

83. MILLER, L. H. ET AL. (1974) Sensitivity of four Central American strains of *Plasmodium vivax* to primaquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **23**: 309–310.

84. POWELL, R. D. ET AL. (1966) Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency upon the host and upon host–drug–malaria parasite interactions. *Military Medicine*, **131** (Supp.): 1039–1056.

85. RIECKMANN, K. H. ET AL. (1969) Gametocytocidal and sporontocidal effects of primaquine upon two strains of *Plasmodium falciparum*. *Military Medicine*, **134** (Supp.): 802–819.

86. SALVIDIO, E. ET AL. (1972) Hemolytic side effects of some antimalarial drugs. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*, **39** (special issue): 83–100.

87. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1977) Radical cure of infections with *Plasmodium cynomolgi*: a function of total 8-aminoquinoline dose. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **26**: 1116–1128.

88. VIVONA, S. ET AL. (1961) The concurrent weekly administration of chloroquine and primaquine for the prevention of Korean vivax malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, **25**: 267–269.

See also No. 109, 141.

الميباكرين

89. COOPER, W. C. ET AL. (1949) Studies in human malaria. VIII. The protective and therapeutic action of quinacrine against St. Elizabeth strain vivax malaria. *American Journal of Hygiene*, **49**: 25–40.

90. FAIRLEY, N. H. (1946) Atebrin susceptibility of the Aitape–Wewak strains of *P. falciparum* and *P. vivax*. A field and experimental investigation by L.H.Q. Medical Research Unit (A.I.F.), Cairns, Australia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **40**: 229–273.

See also No. 92; 103.

الكلوروكين ومركبات ٤ ـــ أمينوكينولين الأخرى

91. BERLINER, R. W., ET AL. (1948) Studies on the chemotherapy of the human malarias. VI. The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline. *Journal of Clinical Investigation*, **27**: 98–107.

92. BRODIE, B. B. ET AL. (1947) The estimation of basic organic compounds in biological material. II. Estimation of fluorescent compounds. *Journal of Biological Chemistry*, **168**: 311–318.

93. BRODIE, B. B. ET AL. (1947) The estimation of basic organic compounds in biological material. III. Estimation by conversion to fluorescent compounds. *Journal of Biological Chemistry*, **168**: 318–325.

94. COATNEY, G. R., ET AL. (1949) Studies in human malaria. X. The protective and therapeutic action of chloroquine (SN 7618) against St. Elizabeth strain vivax malaria. *American Journal of Hygiene*, **49**: 49–59.

95. DECOURT, P. & SCHNEIDER, J. (1947) Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3-méthyl-4 (diéthylaminopentyl) amino-7-chloroquinaleine (Nivaquine). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, **40**: 14–17.

96. HOBBS, H. E., SORSBY, A. & FREEDMAN, A. (1959) Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*, **2**: 478–480.

97. LILIJVELD, J. & KORTMANN, H. (1970) The eosin colour test of Dill and Glazko: a simple field test to detect chloroquine in urine. *Bulletin of the World Health Organization*, **42**: 477–479.

98. LOEB, R. F. ET AL. (1946) Activity of a new antimalarial agent, chloroquine (SN 7618). (Statement approved by the board for co-ordination of malarial studies). *Journal of the American Medical Association*, **130**: 1069–1070.

99. McCHESNEY, E. W., BANKS, W. F. jr & McAULIFF, J. P. (1962) Laboratory studies of the 4-aminoquinoline antimalarials. II. Plasma levels of chloroquine and hydroxychloroquine in man after various oral dosage regimens. *Antibiotics and Chemotherapy*, **12**: 583–594.

100. McCHESNEY, E. W., FASCO, M. J. & BANKS, W. F. jr. (1967) The metabolism of chloroquine in man during and after repeated oral dosage. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **158**: 323–331.

101. MOST, H. ET AL. (1946) Chloroquine for treatment of acute attacks of vivax malaria. *Journal of the American Medical Association*, **131**: 963–967.

102. OLATUNDE, I. A. (1969) Chloroquine-induced pruritus in Lagos, Nigeria. *Journal of the Nigerian Medical Association*, **6**: 28–33.

103. PULLMAN, T. N. ET AL. (1948) Comparison of chloroquine, quinacrine (atabrine) and quinine in the treatment of acute attacks of sporozoite-induced vivax malaria (Chesson strain). *Journal of Clinical Investigation*, **27**: 46–50.

104. SCHMIDT, L. H. (1946) On the pharmacology of the 4-aminoquinolines. In: Wiselogle, F. Y., ed. *A survey of antimalarial drugs, 1941–1945*, Ann Arbor, Edwards, vol. 1, pp. 94–106.

105. SCHMIDT, L. H., ET AL. (1977) Activities of various 4-aminoquinolines against infections with chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **11**: 826–843.

106. TRENHOLME, G. M. ET AL. (1974) A method for the determination of amodiaquine. *Bulletin of the World Health Organization*, **51**: 431–434.

107. WILSON, T. & EDESON, J. F. B. (1954) Studies on the chemotherapy of malaria. III. The treatment of acute malaria with chloroquine. *Medical Journal of Malaya*, **9**: 115–131.

108. WILSON, T. & EDESON, J. F. B. (1958) Studies on the chemotherapy of malaria. VII. The treatment of acute malaria in Malaya. *Medical Journal of Malaya*, **12**: 472–499.

109. WHO Technical Report Series, No. 529, 1973 (*Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials*: report of a WHO Scientific Group).

110. YOUNG, M. D. (1962) Failure of chloroquine and amodiaquine to suppress *Plasmodium falciparum*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **56**: 252–256.

See also No. 76, 88, 141, 173.

البروغوانيل ومضاهئات البروغوانيل

111. CARRINGTON, H. C. ET AL. (1951) A metabolite of Paludrine with high antimalarial activity. *Nature (London)*, **168**: 1080.

112. CONTACOS, P. G. ET AL. (1966) The urinary excretion and the antimalarial activity of CI-501 (cycloguanil-pamoate, Camolar) against vivax and falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **15**: 281–286.

113. COVELL, G. ET AL. (1949) "Paludrine" (proguanil) in prophylaxis and treatment of malarial infections caused by a West African strain of *P. falciparum*. *British Medical Journal*, **1**: 88–91.

114. CURD, F. H. S., DAVEY, D. G. & ROSE, F. L. (1945) Studies in antimalarial drugs. X. Some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **39**: 208–216.

115. EARLE, D. P. jr. ET AL. (1948) Studies on the chemotherapy of the human malarias: X. The suppressive antimalarial effect of paludrine. *Journal of Clinical Investigation*, **27**: 130–133.

116. EDESON, J. F. B. & FIELD, J. W. (1950) Proguanil-resistant falciparum malaria in Malaya. *British Medical Journal*, **1**: 147–151.

117. FAIRLEY, N. H. (1946) Researches on Paludrine (M. 4888) in malaria. An experimental investigation undertaken by the L.H.Q. Medical Research Unit (A.I.F.), Cairns, Australia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **40**: 105–151.

118. GAGE, J. C. & ROSE, F. L. (1946) The estimation of Paludrine in urine. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **40**: 333–336.

119. MACKERRAS, M. J. & ERCOLE, Q. N. (1948) Observations on the action of Paludrine on malarial parasites. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **41**: 365–376.

120. MAEGRAITH, B. G. ET AL. (1946) The absorption and excretion of paludrine in the human subject. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **40**: 493–506.

121. RIECKMANN, K. H. (1967) A new repository antimalarial agent, CI-564, used in a field trial in New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **61**: 189–198.

122. ROBERTSON, G. I. (1957) Experiments with antimalarial drugs in man. V. Experiments with an active metabolite of proguanil and an active metabolite of 5943. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **51**: 488–492.

123. THOMPSON, P. E., WAITZ, J. A. & OLSZEWSKI, B. (1965) The repository antimalarial activities of 4,4'-diacetylaminodiphenylsulfone and cycloguanil pamoate (CI-501) in monkeys relative to local release following parenteral administration. *Journal of Parasitology*, **51**: 345–349.

124. WILSON, T., MUNRO, D. S. & RICHARD, D. R. (1952) Proguanil-resistance in Malayan strains of *Plasmodium vivax*. *British Medical Journal*, **1**: 564–568.

See also No. 109, 141, 142.

البيريميتامين

125. BRUCE-CHWATT, L. J. & ARCHIBALD, H. M. (1953) Field trials of new antimalarials in West Africa. *British Medical Journal*, **1**: 539–541.

126. CLYDE, D. F. (1954) Observations on monthly pyrimethamine ("Daraprim") prophylaxis in an East African village. *East African Medical Journal*, **31**: 41–46.

127. COATNEY, G. R. ET AL. (1953) Studies in human malaria. XXXII. The protective and therapeutic effects of pyrimethamine (Daraprim) against Chesson strain *vivax* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **2**: 777–787.

128. COVELL, G., SHUTE, P. G. & MARYON, M. (1953) Pyrimethamine (Daraprim) as a prophylactic agent against a West African strain of *P. falciparum*. *British Medical Journal*, **1**: 1081–1083.

129. COVELL, G., SHUTE, P. G. & MARYON, M. (1953) Pyrimethamine (Daraprim) in the treatment of *vivax* malaria. *British Medical Journal*, **2**: 258–259.

130. FERONE, R., BURCHALL, J. J. & HITCHINGS, G. H. (1969) *Plasmodium berghei* dihydrofolate reductase: isolation, properties and inhibition by antifolates. *Molecular Pharmacology*, **5**: 49–59.

131 GOODWIN, L. G. (1952) Daraprim (B. W. 50-63)—a new antimalarial: trials in human volunteers. *British Medical Journal*, **1**: 732–734.

132. GOODWIN, L. G. (1952) Daraprim -clinical trials and pharmacology. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **46**: 485–495.

133. HERNANDEZ, T. ET AL. (1953) Studies in human malaria. XXXIV. Acquired resistance to pyrimethamine (Daraprim) by the Chesson strain of *Plasmodium vivax*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **2**: 797–804.

134. HITCHINGS, G. H. (1952) Daraprim as an antagonist of folic and folinic acids. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **46**: 467–473.

135. JONES, A. S. (1958) Mass treatment with pyrimethamine. A study of resistance and cross resistance resulting from a field trial in the hyperendemic malarious area of Makueni, Kenya, September 1952–September 1953. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **52**: 547–561.

136. JONES, C. R. & KING, L. A. (1968) Detection and fluorescent measurement of pyrimethamine in urine. *Biochemical Medicine*, **2**: 251.

137. JONES, C. R. & OVENELL, S. M. (1979) Determination of plasma concentrations of dapsone, monoacetyl dapsone and pyrimethamine in human subjects dosed with Maloprim. *Journal of Chromatography*, **163**: 179–185.

138. RICHARDS, W. H. G. & MAPLES, R. K. (1979) Studies on *Plasmodium falciparum* in continuous cultivation. I. The effect of chloroquine and pyrimethamine on parasite growth and viability. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **73**: 99–108.

139. SCHMIDT, L. H., HUGHES, H. B. & SCHMIDT, I. G. (1953) The pharmacological properties of 2,4-diamino-5-*p*-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim) *Journal of Pharmacology*, **107**: 92–130.

140. SCHNEIDER, J., CANET, J. & DUPOUX, R. (1952) Traitement curatif du paludisme par une 2–4 diaminopyrimidine. Premiers résultats. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, **45**. 33–43.

141. UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE, CENTER FOR DISEASE CONTROL (1978) Chemoprophylaxis of malaria. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **27** (Supp.): 81–90.

See also No. 72, 109, 142.

ثلاثي الميثوبريم

142. BURCHALL, J. J. & HITCHINGS, G. H. (1965) Inhibitor binding analysis of dihydrofolate reductases from various species. *Molecular Pharmacology*, **1**: 126–136.

143. CLYDE, D. F. ET AL. (1971) Treatment of falciparum malaria with sulfalene and trimethoprim. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **20**: 804–810.

144. MARTIN, D. C. & ARNOLD, J. D. (1968) Treatment of acute falciparum malaria with sulfalene and trimethoprim. *Journal of the American Medical Association*, **203**: 476–480.

145. MARTIN, D. C. & ARNOLD, J. D. (1969) Trimethoprim and sulfalene therapy of *Plasmodium vivax*. *Journal of Clinical Pharmacology*, **9**: 155–159.

146. SCHWARTZ, D. E. & ZIEGLER, W. H. (1969) Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. *Postgraduate Medical Journal*, **45** (Supp.): 32–37.

147. SCHWARTZ, D. E., KOECHLIN, B. A. & WEINFELD, R. E. (1969) Spectrofluorimetric method for the determination of trimethoprim in body fluids. *Chemotherapy*, **14** (Supp.): 22–29.

See also No. 170, 171.

السلفوناميدات والسلفونات

148. BARUFFA, G. (1966) Clinical trials in *Plasmodium falciparum* malaria with a long-lasting sulphonamide. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **60**: 222–224.

149. BRATTON, A. C. & MARSHALL, E. K. (1939) A new coupling component for sulfanilamide determination. *Journal of Biological Chemistry*, **128**: 537–550.

150. CLYDE, D. F. (1967) Antimalarial effects of diaphenylsulfone and three sulfonamides among semi-immune Africans. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **16**: 7–10.

151. DEGOWIN, R. L. ET AL. (1966) The haemolytic effects of diaphenylsulfone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*, **35**: 165–179.

152. GLAZKO, A. J. ET AL. (1968) A new analytical procedure for dapsone. Application to blood-level and urinary-excretion studies in normal men. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **17**: 465–473.

153. POWELL, R. D. ET AL. (1966) The potential role of sulfones and sulfonamides in the prevention and treatment of infections with chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. In: da Silva, J. R. & Ferreira M. J., ed. *Mode of action of antiparasitic drugs. Proceedings of the Third International Pharmacology Meeting, São Paulo, 1966*. Oxford and New York, Pergamon, vol. 1, pp. 39–43.

154. ROBERTS, J. M. D. (1971) Sulphadoxine alone and sulphadoxine in combination with pyrimethamine as a malarial suppressant: a preliminary report of an extended trial in Western Kenya. In: Gould, G. C., ed. *Health and disease in Africa: the community approach*. Kampala, Nairobi, Dar es Salaam, East African Literature Bureau, pp. 161–176.

155. WILLIAMS, R. L. ET AL. (1975) Acetylator phenotype and response of individuals infected with a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium falciparum* to sulfalene and pyrimethamine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **24**: 734–739.

See also No. 72, 80, 86, 109, 123, 143, 145.

التتراسيكلينات

156. GARROD, L. P., LAMBERT, H. P. & O'GRADY, F. (1973) *Antibiotics and chemotherapy*, 4th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.

157. GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. (1975) *The pharmacological basis of therapeutics*, 5th ed. London and Toronto, Macmillan.

التوليفات المتآزرة للأدوية

عموميات

158. PETERS, W. (1974) Prevention of drug resistance in rodent malaria by the use of drug mixtures. *Bulletin of the World Health Organization*, **51**: 379- 383.

159. RICHARDS, W. H. G. (1970) The combined action of pyrimidines and sulfonamides or sulfones in the chemotherapy of malaria and other protozoal infections. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, **8**: 121-147.

160. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1977) Quantitative aspects of pyrimethamine-sulfonamide synergism. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **26**: 837-849.

See aslo No. 109, 141.

السلفادكسين ـــ بيريميتامين

161. EBISAWA, I. ET AL. (1974) Morphologic and clinical effect of pyrimethamine-sulfonamide combinations (sulformethoxine-pyrimethamine or sulfamonomethoxine-pyrimethamine) on *P. vivax* and its infection. *Japanese Journal of Experimental Medicine*, **44**: 151 - 163.

162. HALL, A. P. ET AL. (1975) Falciparum malaria cured by quinine followed by sulphadoxine-pyrimethamine. *British Medical Journal*, **2**: 15-17.

163. HARINASUTA, T., VIRAVAN, C. & REID, H. A. (1967) Sulphormethoxine in chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *British Medical Journal*, **1**: 1117 1119.

164. MUTO, T., EBISAWA, I. & MITSUI, G. (1971) Malaria in Laos. II. Peripheral leucocyte counts during long-term administration of combined folic inhibitors (pyrimethamine with sulformethoxine or sulfamonomethoxine). *Japanese Journal of Experimental Medicine*, **41**: 459-470.

165. PEARLMAN, E. J. ET AL. (1977) Chemosuppressive field trials in Thailand. III. The suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitemias by a sulfadoxine-pyrimethamine combination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **26**: 1108 1115.

166. PETERS, W. (1968) The chemotherapy of rodent malaria. VII. The action of some sulphonamides alone or with folic reductase inhibitors against malaria vectors and parasites. Part 2: schizontocidal action in the albino mouse. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **62**: 488-494.

167. VERDRAGER, J., RICHE, A. & CHHEANG, C. M. (1967) Traitement du paludisme à *P. falciparum* par les sulfamides-retard. *Presse médicale*, **75**: 2839-2840.

See also No. 72, 141, 154, 170, 172.

السلفالين ـــ بيريميتامين

168. DONNO, L. (1974) Antifolic combinations in the treatment of malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, **50**: 223-230.

169. MICHEL, R. (1968) Etude comparée de l'association sulfalène-pyriméthamine et du sulfalène seul en chimioprophylaxie palustre de masse. *Médicine tropicale*, **28**: 488–494.

170. PICQ, J. J. ET AL. (1975) Durée d'action de l'association pyriméthamine-sulfamétopyrazine en zone d'endémie à *Plasmodium falciparum*. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, **68**: 61–67.

171. STOREY, J. ET AL. (1973) Sulfalene with pyrimethamine and chloroquine with pyrimethamine in single-dose treatment of *Plasmodium falciparum* infections. *Bulletin of the World Health Organization*, **49**: 275–282.

See also No. 155.

السلفالين ــ ثلاثي الميتوبريم

172. CHIN, W., ET AL. (1973) A comparative evaluation of sulfalene-trimethoprim and sulformethoxine-pyrimethamine against falciparum malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **22**: 308–312.

173. DONNO, L. & CATARINELLA, G. (1971) Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroon with a single dose of antifolic drugs. Part 2: Combination sulfametopyrazine and trimethoprim. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **74**: 246–248.

See also No. 143, 144.

دابسون ــ بيريميتامين

174. LUCAS, A. O. ET AL. (1969) The suppression of malarial parasitaemia by pyrimethamine in combination with dapsone or sulphormethoxine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **63**: 216–229.

175. PONNAMPALAN, J. T., SEOW, C. L. & ROY, O. S. (1976) A comparative study of the efficacy of chloroquine and a combination of dapsone and pyrimethamine in the prophylaxis of malaria in peninsular Malaysia. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **79**: 220–225.

176. VERDRAGER, J., RICHE, A. & CHHEANG, C. M. (1969) Action de l'association diaphénylsulfone-pyriméthamine sur le paludisme à *Plasmodium falciparum* au Cambodge. *Bulletin of the World Health Organization*, **40**: 319–324.

See also No. 157.

توليفات أخرى

177. BLACK, R. H. (1973) Malaria in the Australian army in South Vietnam. Successful use of a proguanil-dapsone combination for chemoprophylaxis of chloroquine-resistant falciparum malaria. *Medical Journal of Australia*, **1**: 1265–1270.

178. HURLY, M. G. D. (1959) Potentiation of pyrimethamine by sulphadiazine in human malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **53**: 412–413.

179. MCGREGOR, I. A., WILLIAMS, K. & GOODWIN, L. G. (1963) Pyrimethamine and sulphadiazine in treatment of malaria. *British Medical Journal*, **2**: 728–729.

See also No. 121, 123, 159, 162, 164.

التسمم والترياق

180. DREISBACH, R. (1970) *Handbook of poisoning*, 9th ed. Los Altos, Lange.

181. POLSON, C. J. & TATTERSALL, R. N. (1969) *Clinical toxicology*, 2nd ed. London, Pitman.

مضادات جديدة للبرداء قيد التطوير

182. BLUMBERGS, P. ET AL. (1975) Antimalarials. 7. 2,8-bis (trifluoromethyl)-4-quinoline-methanols. *Journal of Medical Chemistry*, **18**: 1122–1126.

183. CANFIELD, C. J. & ROZMAN, R. S. (1974) Clinical testing of new antimalarial compounds. *Bulletin of the World Health Organization*, **50**: 203–212.

184. CLYDE, D. F. ET AL. (1976) Suppressive activity of mefloquine in sporozoite-induced human malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **9**: 384–386.

185. CLYDE, D. F. ET AL. (1973) Prophylactic activity of a phenanthrene methanol (WR 33063) and a quinoline methanol (WR 30090) in human malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **3**: 220–223.

186. GRINDEL, J. M. ET AL. (1976) The absorption, distribution, and excretion in mice of a quinolinemethanol antimalarial, 2, 8-bis(trifluoromethyl)-4-[1-hydroxy-3-(N-*t*-butylamino) propyl] quinoline phosphate (WR 184806). *Drug Metabolism and Disposition*, **4**: 133–139.

187. HALL, A. P. (1976) The treatment of malaria. *British Medical Journal*, **1**: 323–328.

188. HALL, A. P. ET AL. (1975) Comparison of a 9-phenanthrene methanol (WR 33063), a 4-quinoline methanol (WR 30090), and quinine for falciparum malaria in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **69**: 342–349.

189. LUTZ, R. E. ET AL. (1946) Antimalarials: α-alkyl and dialkylaminomethyl-2-phenyl-4-quinolinemethanols. *Journal of the American Chemical Society*, **68**: 1813–1831.

190. MARTIN, D. C. ET AL. (1973) A quinoline methanol (WR 30,090) for treatment of acute malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **3**: 214–219.

191. OSDENE, T. S., RUSSELL, P. B. & RANE, L. (1967) 2,4,7-triamino-6-*ortho* substituted arylpteridines. A new series of potent antimalarial agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **10**: 431–434.

192. PINDER, R. M. & BURGER, A. (1968) Antimalarials. II. α-(2-piperidyl)- and α-(2-pyridyl)-2-trifluoromethyl-4-quinolinemethanols. *Journal of Medicinal Chemistry*, **11**: 267–269.

193. RIECKMANN, K. H. ET AL. (1974) Prophylactic activity of mefloquine hydrochloride (WR 142 490) in drug-resistant malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, **51**: 375–377.

194. RINEHART, J., ARNOLD, J. & CANFIELD, C. J. (1976) Evaluation of two phenanthrene-methanols for antimalarial activity in man: WR 122,455 and WR 171,669. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **25**: 769–774.

195. SCHMIDT, L. H. (1973) Infections with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in the owl monkey—model systems for basic biological and chemotherapeutic studies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **67**: 446–474.

196. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1978) Antimalarial activities of various 9-phenanthrene-methanols with special attention to WR 122, 455 and WR 171, 669. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **14**: 292–314.

197. SCHMIDT, L. H., CROSBY, R., RASCO, J. & VAUGHAN, D. (1978) Antimalarial activities of various 4-pyridinemethanols with special attention to WR 172,435 and WR 180,409. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **14**: 420–435.

198. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1978) The antimalarial activities of various 4-quinolinemethanols with special attention to WR 142,490 (mefloquine). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **13**: 1011–1030.

199. TRENHOLME, G. M. ET AL. (1975) Mefloquine (WR 142,490) in the treatment of human malaria. *Science*, **190**: 792–794.

200. WISELOGLE, F. Y., ed. (1946) *Survey of antimalarial drugs, 1941–1945*. Ann Arbor, Edwards, vol. 1–2.

مقاومة الأدوية في البرداء

201. BOYD, M. F. (1940) On strains or races of the malaria parasites. *American Journal of Tropical Medicine*, **20**: 69–80.

202. CLYDE, D. F., SHUTE, G. T. & PRESS, J. (1956) Transfer of pyrimethamine in human milk. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **59**: 277–284.

203. CLYDE, D. F. (1967) *Malaria in Tanzania*. London, Oxford University Press.

204. CLYDE, D. F. ET AL. (1970) Treatment of falciparum malaria caused by a strain resistant to quinine. *Journal of the American Medical Association*, **213**: 2041–2045.

205. COLWELL, E. J. (1972) A review of the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Thailand. *South East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, **3**: 190–197.

206. FITCH, C. D. ET AL. (1974) High-affinity accumulation of chloroquine by mouse erythrocytes infected with *Plasmodium berghei*. *Journal of Clinical Investigation*, **54**: 24–42.

207. HALL, A. P. (1972) Quinine infusion for recrudescence of falciparum malaria in Vietnam: a controlled study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **21**: 851–856.

208. HARINASUTA, T., MIGASEN, S. & BOONAG, D. (1962) *UNESCO First Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasites, University of Singapore*. Paris, United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, p. 148.

209. JAMES, S. P., NICOL, W. D. & SHUTE, P. G. (1932) A study of induced malignant tertian malaria. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **25**: 1153–1186.

210. MABERTI, S. (1960) Desarrollo de resistencia a la pirimetamina. Presentación de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela. *Archivos Venezolanos de Medicina Tropical y Parasitologia Medical*, **3**: 239–259.

211. McCARTHY, V. C. & CLYDE, D. F. (1974) Comparative efficiency of *Anopheles stephensi* and *Anopheles gambiae* as vectors of drug-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **23**: 313.

212. MCNAMARA, J. V. ET AL. (1967) Acquired decrease in sensitivity to quinine observed during studies with a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **61**: 386–395.

213. MACOMBER, P. B., O'BRIEN, R. L. & HAHN, F. E. (1966) Chloroquine: physiological basis of drug resistance in *Plasmodium berghei*. *Science*, **152**: 1374–1375.

214. MARTIN, D. C. & ARNOLD, J. D. (1969) Enhanced sensitivity of *P. falciparum* to sulphalene as a consequence of resistance to pyrimethamine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **63**: 230–235.

215. MOORE, D. V. & LANIER, J. E. (1961) Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **10**: 5–9.

216. NEIVA, A. (1910) Ueber die Bildung einer chininresistenten Rasse des Malariaparasiten. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, **2**: 131–140.

217. NOCHT, B. & WERNER, H. (1910) Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **36**: 1557–1560.

218. PETERS, W. (1969) Drug resistance in malaria—a perspective. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **63**: 25–45.

219. PETERS, W. (1970) *Chemotherapy and drug resistance in malaria*. London, Academic Press.

220. RIECKMANN, K. H. ET AL. (1968) Effects of chloroquinine, quinine, and cycloguanil upon the maturation of asexual erythrocytic forms of two strains of *Plasmodium falciparum in vitro*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **17**: 661–671.

221. RIECKMANN, K. H. ET AL. (1978) Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*. An in-vitro microtechnique. *Lancet*, 1: 22–23.

222. SHUTE, G. T., RAY, A. P. & SANGALANG, R. (1972) Preliminary studies on a Philippine strain of *Plasmodium falciparum* resistant to amodiaquine. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 75: 125–133.

223. TIGERTT, W. D. & CLYDE, D. F. (1976) Drug resistance in the human malarias. *Antibiotics and Chemotherapy*, 20: 246–272.

223a. UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE, CENTER FOR DISEASE CONTROL (1978) *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 27: 463–464.

224. WILSON, T., MUNRO, D. S. & RICHARD, D. R. (1952) Proguanil-resistance in Malayan strains of *Plasmodium vivax*. *British Medical Journal*, 1: 564–568.

See also No. 2 and 115.

الاستعمال السريري والوقائي للأدوية المضادة للبرداء[1]

225. ADAMS, A. R. D. & MAEGRAITH, B. G. (1976) *Clinical tropical medicine*, 6th ed. Oxford, Blackwell.

226. ALVING, A. S. ET AL. (1948) Studies on the chronic toxicity of chloroquine. *Journal of Clinical Investigation*, 27: 60–65.

227. ALVING, A. S. ET AL. (1960) Mitigation of the haemolytic effect of primaquine by intermittent drug administration. *Bulletin of the World Health Organization*, 22: 621–631.

228. ARNOLD, J. D. (1969) Prophylactic chemotherapy of malaria. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 1065–1076.

229. BARBIER, M. (1978) Prophylaxie du paludisme. Quels médicaments choisir? *Concours médical*, 100 (29): 4743–4751.

230. BENTSI-ENCHILL, K. O. (1977) Ocular chloroquine toxicity in Ghana: A preliminary report. *Ghana Medical Journal*, 16: 119–131.

231. BERTRAND, E. (1968) Le traitement du paludisme. *Vie médicale*, 49: 731–740.

232. BINFORD, C. H. & CONNOR, D. H., ed. (1978) *Pathology of tropical and extraordinary diseases*. Washington, United States Armed Forces Institute of Pathology, vol. 1.

233. BLACK, R. H. (1973) Malaria in the Australian Army in South Vietnam; successful use of a proguanil-dapsone combination for the chemoprophylaxis of chloroquine-resistant falciparum malaria. *Medical Journal of Australia*, 1: 1265–1270.

234. BLACK, R. H. (1977) The prevention and treatment of malaria. *Medical Journal of Australia*, 1, 929–933.

235. BRUCE-CHWATT, L. J. (1974) Transfusion malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 337–346.

236. BRUCE-CHWATT, L. J. (1978) Malaria. In: Jelliffe, D. B. & Stanfield, J. P., ed. *Diseases of children in the subtropics and tropics*, 2nd ed. London, Arnold, pp. 827–857.

(١) توجد في المرجع رقم ١٠٩ مراجع عديدة تتناول معالجة البرداء (الملاريا) والوقاية منها

237. CAHILL, K. M., ed. (1969) Symposium on malaria. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 997-1086.

238. CANFIELD, C. J. (1969) Renal and haematologic complications of acute falciparum malaria. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 1043–1057.

239. CANFIELD, C. J. ET AL. (1973) Treatment of falciparum malaria from Vietnam with a phenanthrene methanol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 3: 224–227.

240. CENTER FOR DISEASE CONTROL (1978) Chemoprophylaxis of malaria. *Morbidity and Mortality Weekly Reports, US Public Health Service*, 27, No. 10, Supplement.

241. CIUCĂ, M. ET AL. (1962) Association chloroquine/primaquine dans le traitement radical des infections à rechutes dues au P. vivax. *Archives roumaines de Pathologie experimentale et de Microbiologie*, 21: 485–492.

242. CLYDE, D. F. ET AL. (1971) Antimalarial effects of tetracyclines in man. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74: 238–242.

243. CLYDE, D. F. & MCCARTHY, V. C. (1977) Radical cure of Chesson strain vivax malaria in man by 7 days of treatment with primaquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 562–563.

244. COLLOMB, H. & REY, M. (1967) L'accès pernicieux palustre en zone d'endémie, *Médecine d'Afrique noire*, 14: 219–223.

245. CONTACOS, P. G. (1969) Treatment of malaria infection. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 1077-1085.

246. DAVEY, T. H. & WILSON, T. (1971) *The control of disease in the tropics*, 4th ed., London, Lewis.

247. DAVIES, D. M. (1977) *Textbook of adverse drug reactions*. London, Oxford University Press.

248. DIOP, I & SOC, A. (1973) Traitement du paludisme neurologique par l'association Fansidar Hydergine. *Bulletin de la Société de Médicine d'Afrique noire*, 18: 357–366.

249. DONNO, L., RICCARDI, M. L. & SOLDATI, M. (1968) Nuovi orientamenti della terapia della malaria con farmaci ad attività antifolia. *Rivista di Parasitologia*, 29: 101–109.

250. EALES, E. (1974) Acute falciparum malaria: Complications and treatment. *South African Medical Journal*, 48: 1386-1389.

251. EDINGTON, G. & GILLES, H. M. (1976) *Pathology in the tropics*, 2nd ed. London, Arnold.

252. FARINAUD, M. E. & CHOUMARA, R. (1954) La prophylaxie du paludisme dans les pays montagnards du Sud Vietnam. *Bulletin of the World Health Organization*, 11: 793–838.

253. GARNHAM, P. C. C. (1967) Relapse and latency in malaria. *Protozoology*, 2: 55–64.

254. GENTILINI, M., DUFLO, B. & DANIS, M. (1974) Traitement des maladies parasitaires; paludisme. *Concours médical*, Suppl. No 38.

255. GILLES, H. M. (1967) Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency, sickling and malaria in African children in South Western Nigeria. *Lancet* 1: 138–140.

256. GRIFFIN, J. P. & D'ARCY, P. E. (1975) *A manual of adverse drug interactions*. Bristol, Wright.

257. HALL, A. P. (1977) The treatment of severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 71: 367–377.

258. HALL, A. P. ET AL. (1975) Falciparum malaria semi-resistant to clindamycin. *British Medical Journal*, 2: 12–14.

259. HALL, A. P. ET AL. (1975) Falciparum malaria cured by quinine followed by sulphadoxine-pyrimethamine. *British Medical Journal*, **2**: 15–17.

260. JACKSON, R. C. & WOODRUFF, A. W. (1962) The artificial kidney in malaria and blackwater fever. *British Medical Journal*, **2**: 1367–1372.

261. LAROUZE, B. ET AL. (1978) Le paludisme. *Concours médical*, **100**: 2742–2755.

262. MARSDEN, P. D. & BRUCE-CHWATT, L. J. (1975) Cerebral malària. In: Hornabrook, R. W., ed. *Topics in tropical neurology*. Philadelphia, Davis, pp. 29–43.

263. MICHEL, R. (1968) Etude comparée de l'association sulfalène-pyriméthamine et du sulfalène seul en chimioprophylaxie palustre de masse. *Médecine tropicale*, **28**: 488–494.

264. MICHEL, R. & MACGREGOR, I. A. (1971) Chimioprophylaxie antipaludique et immunité. *Bulletin de la Société médicale d'Afrique noire*, **16**: 207–214.

265. MILLER, L. H. ET AL. (1974) Evaluation of clindamycin in combination with quinine against multidrug-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **23**: 565–569.

266. MILLER, L. H. (1974) Transfusion malaria. In: Greenwald, T. J. & Jamieson, G. A., ed. *Proceedings of the American Red Cross Sixth Scientific Symposium*, New York, Grune and Stratton.

267. NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE (1969) Symposium on malaria. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, **45**: 997–1101.

268. MAEGRAITH, B. G. (1948) *Pathological processes in malaria and blackwater fever*. Oxford, Blackwell.

269. MAEGRAITH, B. G. & GILLES, H. M. (1971) *Management and treatment of tropical diseases*. Oxford, Blackwell.

270. MAEGRAITH, B. G. (1977) Interdependence. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **26**: 344–355.

271. MARTIN, M. (1965) *Pathologie exotique*, Paris, Doin.

272. PAYET, M. ET AL. (1968) *Epidémiologie et prophylaxie des endémies dominantes en Afrique noire*, Paris, Masson.

273. REID, A. M., GOLDSMITH, H. J. & WRIGHT, F. K. (1967) Peritoneal dialysis in acute renal failure following malaria. *Lancet*, **2**: 436–439.

274. *Revue du Praticien* (1977) **27** (37): 2339–2418. Numéro spécial: Paludisme.

275. ROSENHEIM, M. L. & MOULTON, R., ed. (1958) *Sensitivity reactions to drugs, A Symposium organized by the Council for International Organizations of Medical Sciences*, Oxford, Blackwell.

276. SCHNEIDER, J. (1960) *Le paludisme*. Extract from *Feuillets du Praticien*, **198**.

277. SCHNEIDER, J. (1962) *Les maladies tropicales dans la pratique médicale courante*. Paris, Masson.

278. SOCIETE DE PATHOLOGIE EXOTIQUE (1966) Réunions d'information sur le paludisme, Paris, 7 & 8 juin 1966. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, **59** (4): 459–704.

279. TARLOV, A. R. ET AL. (1962) Primaquine sensitivity. *Archives of International Medicine*, **109**: 209–234.

280. TORO, G. & ROMAN, G. (1978) Cerebral malaria. *Archives of Neurology*, **35**: 271–275.

281. TRENHOLME, G. M. ET AL. (1975) Mefloquine (WR 142,490) in the treatment of human malaria. *Science*, **190**: 792–794.

282. VINCKE, I. H. (1954) Prophylaxie médicamenteuse du paludisme en zone rurale. *Bulletin of the World Health Organization*, **11**: 785–792.

283. WILCOCKS, C. & MANSON-BAHR, P. E. C. (1972) *Manson's tropical diseases*, 17th ed. London, Baillière Tindall.

284. WOODRUFF, A. W., ed. (1974) *Medicine in the tropics*. London, Churchill Livingstone.

285. WHO Technical Report Series, No. 294, 1965 (*Integration of mass campaigns against specific diseases into general health services*: report of a WHO Study Group).

286. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1974) Symposium on malaria research, Rabat. *Bulletin of the World Health Organization*, **50**, No. 3–4.

See also No. 45, 177, 187.

مراجع إضافية

دوائيات المركبات المستخدمة حاليا

287. FERONE, R. ET AL. *P. berghei* dihydrofolate reductase. *Molecular Pharmacology*, **5**: 49–59.

288. McCHESNEY, E. W. ET AL. (1966) Studies of the metabolism of some compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **151**: 482–493.

مضادات جديدة للبرداء قيد التطوير

289. LÓPEZ ANTUÑANO, F. J. & WERNSDORFER, W. H. (1979) *In vitro* response of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* to mefloquine. *Bulletin of the World Health Organization*, **57**: 663–665.

290. RICHARDS, W. H. G. (1979) Some promising leads in experimental antimalarial drugs. *In*: Adolphe, M., ed., *Advances in pharmacology and therapeutics*, vol. 10, Oxford and New York, Pergamon Press.

291. SCHMIDT, L. H. (1978) *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). I. The course of untreated infections. II. Responses to chloroquine, quinine and pyrimethamine. III. Methods employed in the search for new blood schizontocidal drugs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **27**: 671–737.

292. SCHMIDT, L. H. & CROSBY, R. (1978) Antimalarial activities of WR 194 965, an α-amino-*o*-cresol derivative. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **14**: 672–679.

293. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1978) Antimalarial activities of the 4-quinolinemethanols WR 184, 806 and WR 226, 253. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **14**: 680–689.

294. STRUBE, R. E. (1975) The search for new antimalarial drugs. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **78**: 171–185.

مقاومة الأدوية في البرداء

295. CAMPBELL, C. C. ET AL. (1979) Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from East Africa. Cultivation and drug sensitivity of the Tanzanian I/CDC strain from an American tourist. *Lancet*, **2**: 1151–1154.

296. RUMANS, L. W. ET AL. (1979) Fansidar-resistant falciparum malaria in Indonesia. *Lancet*, **2**: 581.

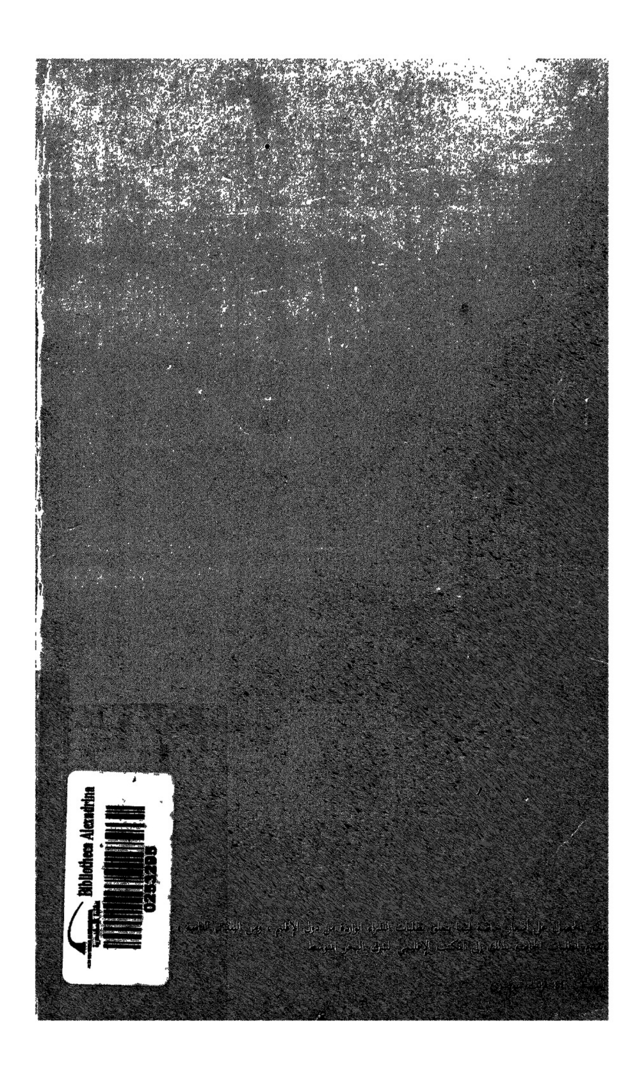
297. TRAGER, W. & JENSEN, J. B. (1976) Human malaria parasites in continuous culture. *Science*, **193**: 673–675.

298. WERNSDORFER, W. H. (1980) Field evaluation of drug resistance in malaria; *in vitro* micro-test. *Acta Tropica*, 37: 222–227.

الاستعمال السريري والوقائي للأدوية المضادة للبرداء

299. CHONGSUPHAJAISIDDHI, T. ET AL. (1979) Treatment of falciparum malaria in Thai children. *South East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 10: 132–141.

300. DOBERSTYN, E. B. ET AL. (1979) Treatment of vivax malaria with sulfadoxine-pyrimethamine and with pyrimethamine alone. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 73: 15–17.


Bibliotheca Alexandrina
0253295